COUNTWAY LIBRARY
HC 4Z04 I

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

TROISIÈME SESSION. — NANCY, 1896.

CONGRÈS FRANÇAIS

DE

MÉDECINE

TROISIÈME SESSION

NANCY, 1896

PRÉSIDENT : M. LE PROFESSEUR PITRES

PREMIER FASCICULE

RAPPORTS

Applications des sérums sanguins au traitement des maladies :
MM. ROGER, HAUSHALTER.

Pathogénie des coagulations sanguines intravasculaires :
MM. MAYET, VAQUEZ.

Le pronostic des albuminuries :
MM. ARNOZAN, TALAMON.

PARIS
MASSON & Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRIE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain

NANCY
A. CREPIN-LEBLOND
IMPRIMEUR DE LA REVUE MÉDICALE DE L'EST
21, Rue Saint-Dizier

1896

BOSTON MEDICAL
JUL 10 1914
LIBRARY

NANCY. — IMPRIMERIE A. CRÉPIN-LEBLOND.

CATALOGUED
JUL 16 1914
J. F B.

BOSTON MEDICAL
JUL 16 1914
LIBRARY

PREMIÈRE QUESTION

DES

APPLICATIONS DES SÉRUMS SANGUINS

AU

TRAITEMENT DES MALADIES

PAR LE

Dr G.-H. ROGER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PARIS
MÉDECIN DES HOPITAUX

I

HISTORIQUE

Lorsqu'une grande découverte se produit, certains esprits chagrins ne manquent pas d'exhumer quelques travaux oubliés qui pourraient diminuer la gloire de leurs contemporains. C'est ce qu'on a fait pour la sérothérapie. On a voulu en faire remonter l'origine aux recherches de Maurice Raynaud sur l'infection vaccinale. Nous n'avons nullement l'intention d'attaquer le mérite incontestable de ce médecin distingué ; mais nous devons avouer que rien, dans ses expériences, ne justifie une pareille réclamation posthume. Raynaud a publié deux notes sur ce sujet ; ces deux notes, parues à un an de distance, se contredisent l'une l'autre. Dans la première (1), l'auteur annonce qu'il a conféré à une génisse l'immunité contre la vaccine, en lui injectant dans les veines 250 gr. de sang pris sur une génisse en pleine éruption vaccinale. Il en conclut que le sang peut, « dans certaines conditions données, être considéré comme

(1) M. Raynaud. — Etude expérimentale sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale, *C. R. Acad. des Sciences*, 5 mars 1877.

un très puissant véhicule du virus vaccinal ou, tout au moins, d'un principe capable de transmettre l'immunité ».

Or, quelques mois plus tard, M. Chauveau (1) déclarait qu'il n'avait pu modifier l'éruption vaccinale en transfusant 500 et même 1,000 gr. de sang. Maurice Raynaud reprit la question (2), mais il échoua dans ses nouvelles expériences et avoua que, le plus souvent, le sang ne transfère pas l'immunité ; le seul résultat positif qu'il eût obtenu, il le regarda comme exceptionnel, et nous sommes tentés, aujourd'hui, de le considérer comme erroné. Car les expériences de MM. Straus, Chambon et Ménard (3) ont établi que, pour transférer l'immunité, il ne faut pas moins de 4 à 6 kilogr. de sang, recueilli pendant la période éruptive ; plus tard, quand la maladie est terminée, l'injection de 5 kilogr. 500 reste sans effet. Si le sang agit pendant la période aiguë, c'est peut-être parce qu'il contient, à l'état de dilution extrême, le germe vivant ; en tout cas, il ne renferme pas de matières solubles vaccinantes, ou n'en renferme pas en quantité appréciable.

Si nous laissons de côté le travail de Maurice Raynaud, peut-être devrions-nous citer tout d'abord les recherches de M. Rondeau qui, dès 1884, essaya de traiter un mouton inoculé de charbon en lui injectant du sang de chien ; la tentative ne fut pas heureuse, en ce sens que l'animal succomba ; aussi l'auteur ne publia-t-il pas son expérience ; il ne la fit connaître que plus tard, c'est-à-dire à la suite des publications de MM. Héricourt et Richet (4). Ce sont, en effet, ces deux savants qui ont, les premiers, communiqué des recherches expérimentales sur la sérothérapie, ou plutôt sur l'hémothérapie ; c'est à eux que revient, sans conteste, le mérite de la découverte. Ils se servaient d'un microbe qu'ils désignaient sous le nom de *Staphylococcus pyosepticus* et qui n'était, semble-t-il, que le staphylocoque blanc ; une dose mortelle pour le lapin pouvait parfois être com-

(1) Chauveau. — Contribution à l'étude de la vaccine originelle, *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, avril 1877.

(2) Raynaud. — De l'infection et de l'immunité vaccinales, *Acad. de médecine*, 1878, p. 878.

(3) Straus, Chambon et Ménard. — Recherches expérimentales sur la vaccine chez le veau, *Société de Biologie*, 20 décembre 1890.

(4) Héricourt et Richet. — De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère, *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 5 nov. 1888, t. CVII, p. 748.

battue par une injection ultérieure de sang de chien, mais le traitement ne réussissait que rarement : il échouait trois fois sur quatre. C'est alors que les auteurs reconnurent ce fait capital que le sang du chien guéri d'une inoculation antérieure était beaucoup plus actif et permettait de sauver tous les animaux. Continuant leurs études, MM. Héricourt et Richet (1) s'attaquèrent à la tuberculose et parvinrent à retarder l'évolution de la maladie chez les lapins auxquels ils injectaient du sang de chien. Peu de temps après, Babes et Lepp (2) montraient que le sang des chiens fortement vaccinés pouvait préserver ou guérir les lapins inoculés avec le virus rabique. Enfin, le 7 juin 1890, M. Bouchard faisait savoir que le sérum peut remplacer le sang dans le traitement des infections ; il avait, par conséquent, le mérite d'indiquer le procédé qui est presque exclusivement employé aujourd'hui ; l'année suivante, il publiait sur la question un mémoire fort important (3) que nous aurons l'occasion d'analyser en détail.

Cependant, les découvertes dont nous venons d'indiquer la succession avaient été préparées par les travaux qui établissaient le pouvoir bactéricide du sang et du sérum. Grohmann (4), Fodor (5) furent les premiers à constater qu'en dehors des vaisseaux, le sang défibriné a la propriété de détruire une partie des microbes qu'on y introduit. La question fut reprise et développée par Flügge (6) et par ses élèves Nüttal (7), Nissen (8), qui ont opéré avec du sang

(1) Héricourt et Richet. — Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin, *Société de Biologie*, 23 février 1889.

(2) Babes et Lepp. — Recherches sur la vaccination antirabique, *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1889.

(3) Bouchard. — Sur les prétendues vaccinations par le sang, *Jubilé de Virchow*, 13 octobre 1891 ; *Revue de médecine*, janvier 1892.

(4) Grohmann. — Ueber den Einfluss des zellenfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen, Dorpat, 1884.

(5) Fodor. — Die Fähigkeit des Blutes Bacterien zu vernichten, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1887.

(6) Flugge. — Studien über Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität, *Zeitschrift für Hygiene*, 1888.

(7) Nuttal. — Exp. über die bacterienfeindlichen Einflusse der thierischen Körpers, *Ibid.*, 1888.

(8) Nissen. — Zur Kenntniss der bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes, *Ibid.*, 1889.

défibriné, par Behring (1), Buchner (2), qui se sont servis du sérum.

Si ces travaux mettaient en évidence l'action bactéricide du sang normal, ils établissaient aussi que cette action est généralement peu marquée, et qu'elle n'est pas toujours en rapport avec le degré de résistance de l'animal ; on voit telle espèce réfractaire dont le sérum n'est pas bactéricide, et, réciproquement, telle espèce sensible dont le sérum détruit énergiquement les bactéries. Ces contradictions, plus apparentes que réelles, s'effacent quand on étudie l'immunité artificielle. Après quelques tentatives peu concluantes de Metchnikoff (3), Gamaleïa (4), Nüttal (5), nous avons montré que, d'une façon générale, la vaccination augmente ou fait apparaître le pouvoir bactéricide du sérum (6) ; bientôt, Behring et Nissen (7), Zasslein (8), ont donné des démonstrations analogues. Tous ces travaux, en même temps qu'ils établissaient, d'une façon inébranlable, le rôle des humeurs dans l'immunité, préparaient et expliquaient le côté pratique de la sérothérapie.

Mais ce n'est pas seulement sur les agents figurés que le sérum exerce son action ; il peut aussi annihiler le pouvoir pathogène des toxines ; c'est ici que se place la grande découverte de Behring et Kitasato (9), découverte qui a fait entrer la sérothérapie dans une voie toute nouvelle. Ces auteurs ont montré, en effet, que le sang des animaux vaccinés contre les bacilles de la diphtérie ou du tétanos a la pro-

(1) Behring. — Ueber die Ursache des Immunität von Ratten gegen Milzbrand, *Centralbl. für klinische Medicin.*, 1888.

(2) Buchner. — Ueber die bacterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums, *Centralbl. für Bakteriologie*, 1889.

(3) Metchnikoff. — Sur l'atténuation des bactéridies charbonneuses, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

(4) Gamaleïa. — Etude sur la vaccination anticharbonneuse, *Ibid.*, 1888.

(5) Nuttal. — *Loco citato*, p. 388.

(6) Charrin et Roger. — Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés, *Société de Biologie*, 23 novembre 1889. — Les propriétés microbicides du sérum, *Gazette hebdomadaire*, 20 décembre 1889. — Nouvelles recherches sur les propriétés microbicides du sérum, *Société de Biologie*, 19 avril 1890.

(7) Behring und Nissen. — Ueber bacterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten, *Zeitschr. für Hygiene*, 1890.

(8) Zasslein. — Sulle vaccinazione del cholera, *Rivista clinica. Archivio italiano di clinica medica*, 1890.

(9) Behring und Kitasato. — Ueber das Zustandekommen der Diphterie Immunität und der Tetanus Immunität bei Thieren, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1890.

priété de neutraliser les poisons produits par ces microbes dans des proportions vraiment extraordinaires. Ce résultat, d'une importance capitale, s'obtient également avec des substances d'origine végétale, comme l'abrine ou la ricine (Ehrlich), avec des poisons animaux, comme le venin des serpents (Phisalix et Bertrand, Calmette), avec des substances minérales, comme la potasse (Bouchard) ; on saisit, dès lors, ce qu'on peut attendre de la sérothérapie dans le traitement des intoxications exogènes, probablement aussi des auto-intoxications.

Cependant tous ces travaux n'avaient guère eu d'applications pratiques. Quelques tentatives dirigées chez l'homme contre la tuberculose n'avaient donné que des résultats peu encourageants. La découverte du pouvoir antitoxique du sérum allait engager à reprendre les essais cliniques ; de nombreuses injections furent faites, surtout en Allemagne et en Italie, où l'on expérimenta le sérum contre la diphtérie, le tétanos, la pneumonie ; mais les résultats étaient assez discordants et la méthode ne semblait guère appelée à un brillant avenir, lorsque parut le célèbre travail de Roux et Martin (1). Ces auteurs avaient repris les recherches de Behring, et les avaient appuyés sur des expériences si nombreuses et si bien conduites que le doute ne semblait guère possible ; en même temps qu'ils poursuivaient des recherches de laboratoire, ils avaient, avec Chaillou, opéré sur l'homme, et apportaient une statistique fort encourageante, basée sur 300 observations (2).

Au scepticisme du début succéda dès lors un enthousiasme extrême ; toute angine diphtérique ou suspecte fut aussitôt traitée par le sérum ; on ne voulut pas chercher s'il y avait des indications et des contre-indications à la thérapeutique nouvelle : c'était le spécifique rêvé, toujours inoffensif, toujours curateur.

Les succès éclatants obtenus dans la diphtérie conduisirent naturellement à chercher d'autres applications sérothérapiques. Ce fut, en quelque sorte, une course à la découverte et l'on vit bien des savants, craignant d'être dépassés, se départir de leur réserve habituelle et publier des

(1) Roux et Martin. — Contribution à l'étude de la diphtérie (sérumthérapie), *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 610.

(2) Roux, Martin et Chaillou. — Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique, *Ibid.*, p. 640.

résultats hâtifs ou incomplets ; c'est qu'en effet chaque jour amenait l'apparition d'un nouveau sérum ; actuellement il existe au moins vingt maladies infectieuses humaines qu'on a proposé de traiter par la sérothérapie.

Bientôt cependant quelques notes discordantes se firent entendre ; on cita, timidement d'abord, quelques cas malheureux, puis l'opposition s'enhardit ; on accusa le sérum de provoquer des accidents graves, de pouvoir même entraîner la mort. On fit remarquer que les statistiques n'avaient peut-être pas la valeur qu'on avait été tenté de leur attribuer tout d'abord. Pour la diphtérie par exemple, on reprochait de faire rentrer dans les calculs les angines bénignes, tellement légères que, sans l'examen bactériologique, on ne les aurait pas considérées comme relevant du bacille de Loeffler ; on insinuait que l'abaissement de la mortalité tenait, en partie, aux soins plus minutieux dont les malades étaient entourés ; on fit remarquer enfin que la diphtérie présente dans sa gravité des fluctuations très marquées et que nous nous trouvons justement à une période de bénignité relative.

Parmi toutes ces critiques ou ces réserves, il en est plusieurs qui ont une valeur incontestable et, si tout le monde n'est pas encore convaincu, beaucoup trouvent que la sérothérapie n'est pas la méthode exclusive appelée à détrôner les anciens moyens thérapeutiques. Nous arrivons ainsi peu à peu à la période de calme, qui fait suite aux périodes d'engouement. A l'heure actuelle, il semble possible de discuter plus froidement les avantages et les inconvénients de la sérothérapie. En agissant ainsi, on sauvera la méthode contre les réactions que ne tarderaient pas à susciter certains esprits outranciers qui ne veulent pas admettre qu'on en puisse restreindre l'usage. Lorsqu'on aura fixé les indications, on aura doté l'arsenal thérapeutique d'une arme nouvelle, qui, si elle n'est pas destinée à supplanter les autres procédés, ne mérite pas moins de conserver une place prépondérante dans le traitement de certaines maladies.

II

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA SÉROTHÉRAPIE

L'idée de la sérothérapie et sa justification semblent avoir leur origine dans les travaux sur le pouvoir bactéricide des humeurs. Le raisonnement est le suivant : puisque les animaux réfractaires possèdent dans leur sang des substances qui s'opposent au développement des microbes, pourquoi ne pas utiliser ces substances pour la prophylaxie ou la thérapeutique ? C'était en somme un cas particulier de la méthode antiseptique, avec cette différence toutefois que la substance prise dans le sang a le double avantage d'être spécifique pour le microbe et inoffensive pour l'organisme animal.

Mais, dès le début des tentatives expérimentales, on ne tarda pas à s'apercevoir que le sang ou le sérum des animaux naturellement réfractaires est presque complètement dépourvu de propriétés thérapeutiques ; pour avoir des résultats nets et constants, il fallait s'adresser à des animaux ayant subi des vaccinations préalables, c'est-à-dire ayant reçu à plusieurs reprises, des cultures vivantes ou stérilisées du microbe contre lequel on voulait agir. C'est qu'en effet, l'immunité naturelle est toute relative et d'ailleurs beaucoup plus complexe que l'immunité artificielle ; elle relève d'une série de facteurs divers, tandis que chez l'animal vacciné, la résistance est due surtout aux modifications du chimisme organique et notamment aux changements survenus dans le sang.

Différences entre la bactériothérapie et la sérothérapie. — On pourrait se demander peut-être s'il était vraiment utile d'employer une méthode aussi compliquée, s'il était nécessaire de recourir à un animal vivant, si l'on ne pouvait retirer des cultures artificielles le spécifique capable d'enrayer l'infection.

Cette idée pouvait naître à la suite des travaux qui semblaient établir que l'immunité est due à l'introduction dans l'organisme de substances microbiennes ; dans un vieux bouillon de culture, la végétation est devenue impossible ; suivant une loi générale de biologie, l'être vivant a sécrété

des substances qui s'opposent à son développement ultérieur. Il était donc tout naturel de penser que l'augmentation de la résistance reconnaissait pour cause l'introduction ou la sécrétion de ces substances vaccinantes qui persistaient dans l'organisme : par conséquent il était inutile d'aller les chercher dans le sang ; il suffisait de les prendre dans les cultures.

Cette conception simpliste ne tient pas devant les faits ; les choses, en effet, se passent d'une façon beaucoup plus compliquée. Les recherches de M. Bouchard (1), notamment, ont parfaitement établi que l'immunité ne résulte pas de la persistance de la matière vaccinante introduite ; celle-ci est éliminée en quatorze jours ; mais sous son influence, l'organisme a sécrété des substances antiseptiques, bactéricides ou toxinicides, qui font du sang un mauvais milieu de culture pour le microbe ou un antidote contre ses toxines. Quant aux produits solubles microbiens, loin d'entraver l'infection, ils la favorisent : s'ils sont capables de renforcer l'immunité quand on les injecte quelques jours avant l'inoculation virulente, ils diminuent au contraire la résistance quand on les introduit aussitôt après le microbe ou en même temps que lui. Leur action, comme nous l'avons montré dans nos recherches sur le charbon symptomatique (2), permet même de triompher de l'immunité naturelle ; le lapin qui est insensible au charbon bactérien, contracte la maladie, si, en même temps que le virus, on lui injecte quelques gouttes d'une culture charbonneuse stérilisée ; et pourtant la même culture introduite trois ou quatre jours avant l'inoculation aurait renforcé son immunité. La tuberculine ne fait pas exception à cette règle ; elle est dix fois plus toxique chez le cobaye tuberculeux que chez le cobaye normal de même poids ; et si, par hasard, elle a produit quelques effets heureux, c'est dans des cas de tuberculose localisée, à marche torpide, où elle agit simplement en rendant le processus plus aigu et en stimulant ainsi les réactions de l'organisme.

Voilà pourquoi on a dû renoncer à l'usage des produits microbiens en thérapeutique, du moins des produits tels qu'ils

(1) Bouchard. — Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes. *Revue de Médecine*, 1890, p. 537.

(2) Roger. — De la production, par les microbes pathogènes, de substances solubles qui favorisent leur développement. *Soc. de Biologie*, 27 juillet 1889. — Contribution à l'étude expérimentale du charbon symptomatique. *Revue de Médecine*, 10 mars et 10 juin 1891.

se trouvent dans les ballons de culture ; car peut-être, sous l'influence de certains agents, arrivera-t-on à modifier leur action et à leur conférer un pouvoir curateur. En soumettant les toxines diphtériques à l'électrolyse, Smirnow aurait réalisé cette transformation et obtenu ainsi un véritable médicament. Si ces faits se confirmaient, il y aurait là peut-être une nouvelle voie ouverte à la thérapeutique des maladies infectieuses.

Ce que nous voulons retenir pour le moment, c'est la différence radicale qui existe entre la bactériothérapie et la sérothérapie : la première de ces deux méthodes se propose d'agir avec les produits sécrétés par les microbes, la seconde recherche dans le sang, non ce qui peut rester des toxines introduites, mais bien les principes qui se sont développés sous leur influence ; la sérothérapie emploie les matières fabriquées par l'organisme lui-même dans sa défense contre l'infection ; elle est à la fois thérapeutique et vaccinante, mais l'immunité qu'elle provoque est une *immunité passive ;* l'organisme ne prend aucune part à sa production ; il ne fait aucun effort ; il se laisse simplement imprégner par les substances introduites. La bactériothérapie, au contraire, est préventive et non curative ; elle provoque l'immunité, mais par un mécanisme tout différent : c'est une *immunité active*, qui relève d'un effort de l'organisme.

Choix de l'animal. — On avait cru tout d'abord que l'organisme réagissait d'autant mieux qu'il était plus sensible à la maladie. Cette idée avait conduit les auteurs à vacciner les animaux les plus réceptifs. Aujourd'hui, il semble démontré que, si la loi est réelle, elle souffre de nombreuses exceptions et qu'on arrive à conférer l'immunité active, que les animaux soient ou non naturellement réfractaires. Nous en avons la preuve dans ce qui se passe pour la diphtérie : Behring avait cru qu'il fallait employer un animal sensible au virus, et il s'était adressé au mouton. Roux a montré que le cheval, qui est peu sensible à la diphtérie, donne un sérum aussi efficace. Il en est de même pour le tétanos : Roux et Vaillard ont établi que la poule, qui ne contracte pas cette infection, fournit un sérum thérapeutique quand on lui a injecté de grosses quantités de toxines.

Ce qui doit guider dans le choix de l'animal qui fournira le sérum, ce n'est pas tant son degré de sensibilité ou de

résistance naturelle que la possibilité d'obtenir facilement de grandes quantités de sang et d'avoir un sérum dénué de propriétés toxiques. On sait en effet que la transfusion entre individus d'espèces différentes n'est pas toujours inoffensive, seulement l'expérimentation ne peut fournir de données certaines pour la thérapeutique. Car le sérum d'une espèce est très diversement toxique suivant l'espèce à laquelle on l'injecte; on ne peut donc savoir d'une façon précise ce qui se produirait chez l'homme; il est néanmoins intéressant de chercher sur les animaux la solution du problème.

En pratiquant à des lapins des injections intra-veineuses de divers sérums, on obtient les résultats suivants :

ANIMAL fournissant le sérum	DOSE MORTELLE pour 1 kg. de lapin	
Bœuf.	8cc	(Rummo et Bordoni).
Brebis	12	(Id.)
Veau.	13	(Id.)
Homme . . .	15	(Mairet et Bosc).
Poulet. . . .	20	(Rummo et Bordoni).
Cheval. . . .	80	(Zagari).

Les faits cliniques semblent d'accord avec les faits expérimentaux pour établir que le sérum de chien est assez mal supporté; celui des équidés est, au contraire, excellent et peut être employé à haute dose. Quant au sérum des bovidés, fort toxique pour le lapin, il ne l'est guère pour l'homme; dans le traitement de la variole, M. Béclère injecte jusqu'à 1560 cc, c'est-à-dire qu'il introduit chez l'adulte le cinquantième du poids du corps, sans provoquer aucun accident. Chez l'enfant, il introduit le vingtième du poids du corps, c'est-à-dire 50 cc par kilo. Enfin, il est bien certain que le sérum de l'homme est celui qui serait de beaucoup le meilleur à ce point de vue; nous montrerons plus loin qu'il a pu être utilisé en thérapeutique, dans quelques cas exceptionnels.

Vaccination de l'animal. — Le choix de l'animal étant fait, il s'agit de mettre en jeu les réactions de son organisme pour augmenter sa résistance.

Trois méthodes permettent de réaliser ce but :

Inoculation de microbes vivants;

Injection de toxines produites dans les cultures artificielles ;

Injection de toxines provenant de l'organisme malade.

La première méthode se rapproche davantage des procédés naturels d'immunisation; dès qu'un virus est introduit dans l'organisme, la lutte commence et, à mesure que l'agent pathogène donne naissance à des produits nocifs, l'organisme sécrète des substances antagonistes. Aussi, même dans les cas mortels, peut-on trouver dans le sang des animaux qui viennent de succomber des substances bactéricides, c'est ce que nous avons été les premiers à établir (1) et c'est ce qui semble démontré aujourd'hui dans un grand nombre de cas. Si l'animal succombe, ce n'est pas parce que la sécrétion a fait défaut, c'est parce qu'elle a été insuffisante à neutraliser les toxines. Seulement, dans la plupart des cas, le sérum de ces animaux n'est pas utilisable; il renferme des poisons microbiens qui masquent ou empêchent l'action des produits réactionnels; il pourra être plus nuisible qu'utile. Cependant, quelques recherches ont été poursuivies, même sur l'homme, au moyen de cette méthode; on s'est servi, par exemple, dans le traitement de la tuberculose, de sérum provenant d'animaux ayant une tuberculose locale ou atténuée; on s'est servi également du sang des syphilitiques pour combattre cette infection.

Mais le plus souvent, on attend que les accidents aient disparu, que la maladie soit guérie et, par conséquent, que les produits nocifs soient éliminés; on recueille le sang sur les animaux ou sur l'homme après guérison de la maladie, inoculée ou spontanée.

C'est un procédé qui est bon, mais qui expose à certains accidents. Après injection de cultures vivantes à des animaux, les microbes peuvent persister dans le sang, alors même que le sujet semble rétabli; par exemple, le sérum antistreptococcique provenant d'animaux préparés au moyen de cultures vivantes, a pu provoquer des phlegmons ou des érysipèles, parce qu'il contenait encore des streptocoques, atténués sans doute, mais capables néanmoins d'engendrer des lésions locales.

On évite évidemment ce danger en se servant de cultures stérilisées; on sait en effet qu'il est très facile de vacciner les

(1) Charrin et Roger. — Action du sérum des animaux malades ou vaccinés sur les microbes pathogènes. *C. R. acad. des Sciences*, 4 novembre 1889.

animaux au moyen de produits solubles, modifiés ou non par des agents physiques ou chimiques. Sans doute l'immunité ainsi créée est beaucoup moins durable qu'à la suite des inoculations virulentes ; mais il suffit alors de répéter les injections de toxines pour maintenir ou accroître les propriétés du sérum ; car il faut bien remarquer, à ce propos, que les injections souvent réitérées de petites doses ont plus d'action que l'introduction d'une dose unique, même plus élevée (Roux et Metchnikoff).

Les animaux vaccinés par des matières solubles ont déjà servi à préparer un très grand nombre de sérums ; il est bien évident qu'on peut en obtenir contre tous les agents pathogènes connus, à la condition toutefois qu'on ait trouvé un procédé de vaccination. Ce qui fait, par exemple, qu'on n'a pas réussi contre la tubereulose, c'est justement parce qu'on n'est pas arrivé à conférer aux animaux une immunité solide.

La méthode sérothérapique peut être employée même lorsqu'on n'a pas encore réussi à isoler l'agent pathogène. On peut alors, suivant les cas, avoir recours à l'un des procédés suivants :

Prendre du sérum à des animaux vaccinés au moyen des tissus virulents plus ou moins modifiés ; c'est ce qu'on peut faire par exemple dans la rage. Nous ne connaissons pas le microbe de la maladie ; cependant les travaux de Pasteur nous ont donné le moyen de transformer le virus en vaccin, et les recherches récentes ont établi que les animaux ainsi traités fournissent un sérum curateur.

On peut encore opérer avec le sang obtenu après guérison de la maladie, spontanée ou inoculée.

Pour la vaccine, par exemple, qu'on inocule si facilement sans en connaître l'agent pathogène, il suffit, quand l'éruption a disparu, d'employer le sang des animaux inoculés.

Mais lorsque la maladie n'est pas transmissible aux animaux, on opère avec l'homme lui-même ; après sa guérison, on lui prend du sang qui sert à renforcer la résistance des malades ; c'est ce qu'on a fait notamment dans le typhus exanthématique, la scarlatine, le rhumatisme.

Enfin, s'il s'agit d'une maladie non inoculable, on peut prendre des humeurs ou des extraits de tissus et les injecter à des animaux, de façon à provoquer des réactions de l'organisme. Cette méthode, fort rationnelle, n'a pas reçu encore

beaucoup d'applications : on pourrait par exemple se servir du sang des malades ; mais ce procédé n'est guère pratique. M. Bouchard en a proposé un plus simple : sachant que les toxines s'éliminent en grande quantité par le rein, il prend de l'urine et l'injecte aux animaux ; ce procédé est susceptible de généralisation, car il s'applique même aux maladies dont l'agent est connu ; et, pour les cas complexes où l'infection relève de plusieurs espèces microbiennes à la fois, l'injection des urines permettra parfois de préparer un sérum actif pour les malades qui les ont fournies.

On peut enfin se servir des extraits pratiqués avec les organes dans lesquels s'accumulent ou se produisent les substances toxiques : c'est à ce procédé qu'ont eu recours MM. Héricourt et Richet pour préparer un sérum antinéoplasique ; ces auteurs, on se le rappelle, injectaient dans les veines des animaux, le suc des tumeurs cancéreuses : c'était évidemment la seule méthode à employer, puisque nous ne connaissons pas le microbe du cancer, et que nous sommes incapables d'inoculer la maladie.

Ces divers procédés rendent le sérum efficace parce qu'ils augmentent la résistance de l'animal ; c'est ce qu'on peut démontrer quand la maladie est inoculable ; c'est ce qu'on suppose quand elle ne l'est pas.

Ce simple exposé suffit à établir combien sont nombreuses les applications possibles de la sérothérapie ; il n'est pour ainsi dire pas une maladie contre laquelle on ne puisse préparer un sérum ; théoriquement, les problèmes sont aisés à résoudre, nous verrons bientôt que les applications pratiques n'ont pas complètement répondu aux espérances que faisaient naître les recherches de laboratoire, et que plus on étudie la question, plus on voit naître de difficultés.

Des différents liquides organiques utilisables en thérapeutique. — L'action thérapeutique dépendant de substances solubles, il est indifférent d'employer du sérum ou du sang défibriné ; ce dernier produit étant peu pratique, c'est au premier qu'on a recours. Cependant, M. Delbet a pensé qu'il y aurait avantage à utiliser le sang total, tel qu'on l'obtient lorsqu'on a empêché la coagulation au moyen d'un oxalate qui précipite le sel de calcium ; cette méthode, que l'auteur désigne sous le nom d'hémothérapie, a évidemment l'avantage d'utiliser les substances qui restent emprisonnées dans

le caillot, ainsi que les éléments figurés, notamment les globules blancs ; malheureusement, on ne possède pas encore de recherches expérimentales qui nous renseignent sur la supériorité de ce procédé. Aussi continue-t-on à se servir presque exclusivement de sérum.

Rien n'est plus facile que sa préparation : sur les équidés on recueille par la jugulaire deux ou trois litres de sang ; le caillot qui se forme est très solide, et le sérum est d'une belle couleur jaune ambré ; on le débite dans de petits flacons bien stérilisés, ne contenant que quelques gouttes d'une essence antiseptique ou un peu de camphre sublimé.

Un des inconvénients de la méthode, c'est que les saignées successives, surtout quand elles sont rapprochées, affaiblissent souvent l'action thérapeutique du sérum ; c'est, du moins, ce que nous avons constaté pour le sérum antistreptococcique, et M. Marchoux a fait la même remarque.

Aussi a-t-on pensé qu'on pourrait remplacer le sang par un liquide plus facile à se procurer ; on s'est trouvé conduit ainsi à rechercher si les substances thérapeutiques passent dans le lait ; les expériences de Brieger et Ehrlich, Ketscher, ont établi qu'il en est réellement ainsi, mais elles ont montré, en même temps, que le lait est beaucoup moins actif, dix fois moins environ que le sérum ; il ne pourrait donc servir qu'après une concentration préalable.

Enfin, bien que le fait n'ait pas encore donné lieu à des applications pratiques, nous devons signaler les intéressantes recherches de Klemperer, qui établissent que le jaune d'œuf provenant de poules vaccinées contre le choléra renferme des substances thérapeutiques. Ce serait, au contraire, le blanc d'œuf qui, d'après Sclavo, contiendrait l'antitoxine diphtérique.

Le liquide curateur est généralement introduit sous la peau ; l'injection intra-veineuse n'est guère usitée que dans les laboratoires ; l'introduction par le tube digestif semble un peu aléatoire. Ehrlich a bien établi que les substances vaccinantes qui se trouvent dans le lait peuvent imprégner l'organisme des petits qui l'ingèrent, mais ce résultat ne s'observe que sur les animaux à la mamelle ; chez l'adulte, on n'obtient ainsi aucune immunité. Ketscher a constaté de même que le lait des chèvres immunisées contre le choléra est thérapeutique quand on l'injecte sous la peau, mais ne produit aucun effet quand on le fait ingérer. La substance

active semble détruite par la pepsine et le suc pancréatique. Si l'on veut se servir du tube digestif, il faut, suivant le conseil de M. Chantemesse, donner le sérum sous forme de lavements.

Il est inutile, croyons-nous, d'insister sur les règles des injections sous-cutanées de sérum. Sauf certains cas spéciaux, on peut faire l'injection dans n'importe quelle partie du corps ; mais, dès qu'on veut introduire des quantités un peu considérables, il vaut mieux opérer sur la région abdominale ; c'est là que le liquide est le mieux toléré et le plus rapidement résorbé.

La dose à injecter varie évidemment suivant la gravité des cas et suivant l'activité du sérum ; le premier facteur ne peut s'apprécier que par les données de la clinique ; le deuxième peut être déterminé exactement. Aussi, dès le début de ses travaux, Behring chercha-t-il à doter la science d'une mesure pour l'activité des sérums ; il avait d'abord pris pour unité la quantité de sérum qui garantit contre la dose mortelle minima de toxine. Mais il ne tarda pas à adopter la méthode des mélanges proposée par Ehrlich. Voici comment on opère : on détermine la dose mortelle minima pour un cobaye, puis on emploie une quantité de toxines équivalente à dix doses mortelles : c'est ce que Behring appelle le poison étalon ; on le mélange alors avec du sérum et on injecte le tout sous la peau des cobayes. La solution normale d'antitoxine est telle que 0 cc. 1 neutralise le poison étalon, c'est-à-dire dix fois la dose mortelle ; Behring appelle unité la quantité d'antitoxine contenue dans 1 cent. cube et, par conséquent, capable de neutraliser 10 poisons étalons ou 100 fois la dose mortelle. Quand on dit qu'un sérum a une valeur de 10 unités, cela veut dire que 1 cc. neutralise 100 étalons ou 1,000 doses mortelles, ou bien que l'étalon est neutralisé par 0 cc. 01 ; un sérum à 100 unités est tel que 1 cc. neutralise 1,000 étalons ou 10,000 doses mortelles, et ainsi de suite.

Cette nomenclature est généralement employée, sauf à l'Institut Pasteur, où l'on opère tout autrement. On détermine non plus l'action antitoxique, mais l'action préventive contre le microbe vivant ; l'animal qui doit servir à la détermination reçoit le sérum et, le lendemain, on lui inocule la dose mortelle minima ; l'unité est le nombre de grammes qu'un centimètre cube de sérum est capable de protéger. Si,

par exemple, un cobaye de 400 gr. est préservé par 0 cc. 008 de sérum, pour 1,000 gr. il faudrait 0,02. Donc 1 cc. préserverait 50,000 gr. ; on dit, dès lors, que le sérum a un pouvoir de 50,000 ; c'est le taux du sérum fourni par l'Institut Pasteur.

Cette dernière méthode présente évidemment certains avantages, mais elle a un gros inconvénient, car en employant la dose mortelle minima, on peut tomber sur un animal doué d'une certaine résistance et attribuer au sérum ce qui relève d'un état particulier. Cette cause d'erreur est forcément évitée lorsqu'on opère sur une quantité de toxine dix fois supérieure à celle qui est nécessaire pour tuer.

La méthode des mélanges n'est pas seulement applicable aux maladies toxi-infectieuses, comme la diphtérie ou le tétanos ; elle peut servir aussi quand on veut déterminer l'action d'un sérum sur une culture vivante. Il faut remarquer seulement que les résultats sont bien différents, dans ce dernier cas, suivant qu'on injecte un mélange de sérum et de microbes ou suivant qu'on introduit, par deux points différents ou successivement par un même point, le sérum et la culture ; l'action curative est beaucoup plus marquée lorsqu'il y a eu contact entre le sérum et les microbes.

III

DES DIVERSES APPLICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE.

Les travaux qu'à suscités la méthode sérothérapique sont si nombreux qu'il nous est impossible d'en présenter un résumé complet. Nous allons nous contenter de passer rapidement en revue les maladies qui sont ou peuvent être justiciables de ce mode de traitement. Nous diviserons ces maladies en quatre groupes : le premier comprendra celles dont l'agent pathogène est connu et peut être cultivé ; dans le deuxième nous rangerons les maladies dont l'agent pathogène n'est pas connu et dont on ne peut par conséquent obtenir des cultures en dehors de l'organisme. Un petit chapitre sera consacré à l'étude des maladies spéciales aux animaux. Enfin, dans la quatrième partie, nous établirons le

rôle de la sérothéraphie dans les diverses intoxications. Il resterait à envisager un dernier problème : il faudrait rechercher si l'on ne pourrait obtenir des sérums exerçant une influence sur la marche des affections organiques. Ce serait surtout contre les auto-intoxications que la sérothérapie pourrait être employée ; il serait évidemment intéressant de savoir si les animaux ayant reçu de petites doses, fréquemment répétées, d'urine ou de bile, ne fourniraient pas un sérum efficace contre les poisons contenus dans ces humeurs. On pourrait rechercher aussi s'il ne serait pas possible d'obtenir des sérums capables de contrebalancer le fonctionnement insuffisant d'une glande ; il est vrai que, dans ce dernier cas, on utilise une autre méthode : on a recours à l'usage des extraits organiques, c'est-à-dire à l'opothérapie (Landouzy) ou histothérapie.

Dans chacun des groupes que nous avons admis, nous avons rangé les maladies par ordre alphabétique ; pour être juste, nous aurions dû consacrer la plus grande partie de notre exposé à la diphtérie et au tétanos, mais M. Haushalter s'étant chargé spécialement de ces deux infections, nous ne retiendrons de leur étude que ce qui est indispensable à notre sujet.

Voici le relevé des maladies pour le traitement desquelles on a utilisé la sérothérapie :

A. — *Maladies microbiennes dont l'agent pathogène est connu.*

Charbon.
Choléra.
Colibacillose.
Diphtérie.
Lèpre.
Morve.
Pneumococcie.
Proteo-bacillose.
Pyocyanobacillose.
Staphylococcie.
Streptococcie.
Tétanos.
Tuberculose.
Fièvre typhoïde.
Typhus récurrent.

B. — *Maladies infectieuses dont l'agent pathogène est inconnu.*

Cancer et néoplasmes.
Rage.
Rhumatisme.
Rougeole.
Scarlatine.
Syphilis.
Typhus.
Vaccine et Variole.

C. — *Maladies spéciales aux animaux.*

a) à microbe connu.	*b*) à microbe inconnu.
Charbon symptomatique.	Clavelée.
Hog-choléra.	Maladie des chiens.
Septicémie aviaire.	

D. — *Intoxications.*

Toxalbumines.	Venins.
Alcaloïdes végétaux.	Alcool.
Peptones.	Matières inorganiques.

A. — Maladies infectueuses dont l'agent pathogène est connu.

CHARBON.

Bien qu'aucune application n'ait encore été faite à l'homme, il nous semble utile d'exposer avec quelques détails la sérothérapie du charbon. C'est qu'en effet cette maladie infectieuse a été tellement étudiée par les expérimentateurs qu'il n'en est guère dont l'histoire soit plus intéressante. Pour nous borner à la sérothérapie, nous trouvons une série de recherches fort importantes sur le pouvoir protecteur du sang et du sérum des animaux naturellement réfractaires.

C'est à Behring (1) que revient le mérite d'avoir appelé l'attention sur ce sujet, en montrant que le sang du rat exerce sur la bactéridie une action destructive extrêmement énergique ; ses expériences ultérieures (2), confirmées et complétées par celles de Hankin (3), établirent que des spores charbonneuses, mélangées à du sérum de rat, peuvent être injectées impunément sous la peau de la souris ; la maladie ne se développe pas. Vers la même époque, parut le travail de Ogata et Jasuhara (4) qui devint le point de départ d'un

(1) Behring. — Ueber die Ursache der Immunitæt von Ratten gegen Milzbrand. *Centralbl. f. klin. Medecin.* 1888. S. 681.

(2) Behring.— Ueber desinfektion. *Zeitschrift f. Hygiene* Bd. IX Heft 3. 1890.

(3) Hankin. — Ueber den schützenden Eiweisskœrper des Ratte. *Centralbl. f. Bakteriologie.* 1891. Bd. IX, S. 336.

(4) Les recherches de Ogata et Jasuhara se trouvent exposées dans un article de Lœffler. Neuere Arbeiten über Immunisirungs bezw. Heilungsversuche bei Thieren gegenüber Infection mit Milzbrand, Tetanus, und Diphterie Bacillen. *Centralbl. f. Bakteriologie.* 1891. Bd. IX. S. 25.

grand nombre de recherches contradictoires ; ces auteurs prétendaient qu'on peut empêcher le développement du charbon chez une souris, quand on lui injecte une goutte de sang de grenouille ; le sang de chien et de rat blanc agit de même, à la condition d'être employé à dose plus élevée ; le sang de veau reste sans action. Enfin Sanarelli (1) reconnut que la lymphe de la grenouille exerce la même action thérapeutique que le sérum.

On a même essayé de pousser plus loin l'étude de la question et on a recherché à quelle substance était due l'action du sérum des animaux réfractaires, notamment du rat. Behring invoqua l'alcalinité très marquée du sérum et l'attribua à une base, d'ailleurs indéterminée ; on comprendrait ainsi pourquoi on peut vaincre la résistance du rat, en diminuant l'alcalinité du sang, soit par l'injection d'un acide, soit simplement par le surmenage. Pour Hankin, la substance protectrice est une globuline alcaline, pour Ogata (2) enfin, qui a opéré avec du sang de chien, il s'agit d'une diastase, soluble dans la glycérine, insoluble dans l'alcool, détruite par les acides phénique et chlorhydrique ou par le chauffage à 45°.

Si tous ces faits avaient été confirmés, on aurait été conduit à d'importantes applications pratiques ; on était, semble-t-il, sur le point de retirer du sang des substances chimiques actives et assez bien définies.

Malheureusement des résultats négatifs n'ont pas tardé à surgir. Nous avons déjà rappelé que dès 1884, Rondeau avait vainement essayé de combattre le charbon du mouton avec du sang de chien. Serafini et Erriquez n'obtinrent aussi que des résultats négatifs en se servant du sérum d'animaux naturellement réfractaires ; Enderlen (3), Bergonzini ne réussirent pas davantage ; Petermann (4) échoua en employant les extraits glycérinés du sérum du chien ; Roudenko (5) ne fut pas plus heureux avec le sérum de la grenouille. Ce n'est

(1) Sanarelli. — La causa della immunità contra il carbonchio. *La Riforma medica.* 1891.

(2) Ogata. — Ueber die bakterienfeindliche Substanz des Blutes. *Centralbl. f. Bakteriologie,* 1891. Bd. IX. S. 597.

(3) Enderlen. — Versuche über die Wirkung von sterilen Hundserum auf Milzbrandbacillen. *Münch. med. Wochenschrift,* 1891, n° 18.

(4) Petermann. — Sur la substance bactéricide du sang. *Annales de l'Institut Pasteur,* 1891, p. 506.

(5) Roudenko. — Influence du sang de grenouille sur la résistance des souris contre le charbon. *Ibid.*, p. 515.

qu'avec le sérum du rat qu'on a obtenu des effets incontestables. Reprenant les recherches de Behring, Metchnikoff et Roux (1) ont constaté que le sérum du rat annihile les effets d'une inoculation de charbon non sporulé à la souris; il retarde la mort quand on opère avec du charbon sporulé; mais, pour que l'action favorable se manifeste, il faut mettre en contact le sérum et le charbon et inoculer leur mélange; si on introduit la culture et le sérum séparément, c'est-à-dire par deux points différents, l'animal succombe comme les témoins. Les auteurs concluent de leurs expériences que le sérum exerce une action directe sur la bactéridie et qu'en même temps, il détermine par son pouvoir chimiotactique positif un appel de phagocytes au point d'injection. Nous discuterons plus tard cette explication du phénomène; relevons seulement pour le moment que le sérum des animaux doués d'un certain degré de résistance naturelle, n'est pas aussi actif qu'on l'avait cru tout d'abord; seul, le sérum du rat exerce un pouvoir manifeste, au moins quand il est mélangé avec la culture; on conçoit dès lors qu'il n'est guère possible de faire profiter la thérapeutique de cette propriété. On se trouve conduit ainsi à s'adresser aux animaux rendus réfractaires par la vaccination. C'est ce qui a été réalisé dans ces derniers temps par Sclavo (2) et par Marchoux (3).

Avec du sérum de mouton vacciné, Sclavo arriva à conférer l'immunité au lapin. Il étudia ensuite l'action thérapeutique du sérum et reconnut qu'une dose de 2 à 5 centimètres cubes, injectée 12 heures après l'inoculation, empêche la mort de l'animal, alors que le témoin succombe en 48 heures; si l'injection de sérum est faite de 18 à 24 heures après l'inoculation, on ne sauve plus les animaux; mais, en injectant de 5 à 10 centimètres cubes, on leur donne une survie de 4 à 8 jours.

Les expériences de Marchoux ont été faites avec du sérum de lapin et du sérum de mouton.

Le sérum des lapins a été relativement peu actif; une dose de 6 à 9 centimètres cubes, injectée 24 heures avant

(1) Metchnikoff et Roux. — Sur la propriété bactéricide du sang de rat. *Ibid.*, p. 479.

(2) Sclavo. — Ueber die Bereitung des Serums gegen den Milzbrand, *Congrès de Rome*, 22 octobre 1895. *Centralbl. f. Bakteriologie*, 23 dec. 1895, p. 744.

(3) Marchoux. — Sérum anticharbonneux. *Société de Biologie*, 2 novembre 1895. — *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1895, p. 785.

l'inoculation, réussissait à sauver l'animal, mais ne lui conférait pas d'immunité durable, car il sucombait quand, douze jours plus tard, on lui injectait du charbon. Quand on faisait l'injection aussitôt après l'inoculation, il fallait introduire de 7 à 17 centimètres cubes, encore ne réussissait-on que dans le tiers des cas.

Avec le sérum des moutons, les résultats ont été bien supérieurs ; les moutons avaient une immunité très grande ; ils étaient devenus si résistants qu'on pouvait leur injecter d'un coup 200 à 300 centimètres cubes d'une culture virulente, sans produire de troubles notables.

Leur sérum, recueilli de 15 jours à 3 semaines après l'inoculation, a été étudié au point de vue prophylactique et thérapeutique.

L'auteur est arrivé ainsi à obtenir un sérum d'une force de 2,000, c'est-à-dire un sérum tel que 1 cc. injecté 24 h. avant l'inoculation protège un lapin de 2 kilogr. Le sérum est surtout actif quand on l'injecte sous la peau ; il prémunit contre une inoculation faite au niveau du flanc ; mais il a beaucoup moins d'action contre une inoculation pratiquée au niveau de l'oreille, il n'en a plus contre une inoculation intrapéritonéale ; il reste aussi sans action contre l'infection chez le cobaye.

Pour avoir un effet thérapeutique, il faut employer un sérum de 2,000 unités. On constate alors qu'on peut sauver l'animal quand on injecte le lendemain de l'inoculation de 10 à 12 centimètres cubes ; il suffit de 7 à 8 centimètres cubes quand on intervient au bout de 7 heures ; enfin des doses de 15 à 20 centimètres cubes restent sans effet quand on commence le traitement à la période où les œdèmes sont apparents.

Dans quelques cas enfin, des animaux qui semblaient guéris ont succombé vers le dix-huitième ou le vingtième jour ; des spores, restées dans l'organisme, ont pu, sous des influences diverses, récupérer leur virulence et produire une nouvelle infection.

Dans un travail tout récent, Pane et Trapani (1) ont annoncé qu'ils avaient obtenu quelques résultats avec des lapins auxquels ils avaient inoculé des doses progressivement

(1) Pane et Trapani. — Sulla sieroterapia nell' infezione carbonchiosa dei conigli. *Rivista clinica e terapeutica*, 1896, n° 3.

croissantes de charbon virulent ou bien des cultures rendues inactives par leur mélange avec le diplobacille salivaire. Le sérum des lapins ainsi préparés a donné les résultats suivants : 1° 6 lapins furent inoculés avec du sang charbonneux, 6 heures après avoir reçu de 4 à 8 centimètres cubes de sérum; deux d'entre eux, auxquels on avait injecté 8 centimètres cubes survécurent ; 2° 5 lapins reçurent un mélange de 0 cc. 1 de sang charbonneux, et de 1 à 4 centimètres cubes de sérum ; 3 d'entre eux ayant reçu 4 centimètres cubes de sérum, résistèrent à l'infection ; 14 lapins inoculés simultanément avec 0 gr. 001 de sang et 4,8 à 12 gr. de sérum, succombèrent tous; les deux injections avaient été faites chacune sur un des côtés de l'abdomen.

Les résultats de Pane et Trapani ne sont pas très encourageants ; pour obtenir un sérum ayant une valeur pratique, il faut donc employer des animaux ayant une immunité extrêmement marquée. Dans ces conditions on pourra sans doute arriver à des résultats chez l'homme. La rareté des pustules malignes a empêché jusqu'ici de faire une tentative thérapeutique, mais le succès semble d'autant plus probable que le charbon cutané guérit fréquemment; par conséquent il suffira de venir tant soit peu en aide à l'organisme pour lui permettre de triompher de la bactéridie.

CHOLÉRA

Plus encore que le charbon, le choléra a servi à d'importantes recherches expérimentales sur la sérothérapie ; mais les résultats obtenus, outre leur intérêt théorique, semblent de nature à nous faire espérer de prochaines applications à la thérapeutique humaine.

En 1892, Lazarus montrait que le sérum des individus guéris du choléra était capable, à la dose d'un décigramme, de protéger le cobaye contre une inoculation intra-péritonéale de vibrions cholériques (1). Ce résultat fut confirmé par Klemperer, Wassermann et Pfeiffer. Pfeiffer et Issaeff, Botkin. Metchnikoff (2), étudiant, à ce point de vue, le sang de 22 cholériques vivants, lui trouve dans vingt cas le pouvoir

(1) A. Lazarus. Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Cholerageheilter, *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1892. n° 43-44.

(2) Metchnikoff. — Recherches sur ie choléra et les vibrions. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, p. 403.

immunisant ; chez 10 cholériques morts, le sang possédait 5 fois la même propriété ; sur 24 cholériques guéris, il la manifesta 14 fois. D'après Pfeiffer et Maeff (1), c'est de la quatrième à la septième semaine après le début, que l'action curative du sang serait le plus manifeste ; elle diminuerait ensuite pour disparaître au treizième mois ; cependant, dans un cas étudié par Wassermann, elle était encore très marquée au cinquième mois.

Mais ce n'est pas seulement chez l'homme qui a été ou est atteint du choléra que le sang peut être thérapeutique ; il a souvent les mêmes propriétés chez l'homme normal. Klemperer, à qui l'on doit cette découverte, a trouvé que le sang était actif chez la moitié des hommes qu'il a examinés ; Metchnikoff arrive à un résultat semblable ; de sorte qu'en réunissant les douze observations de cet auteur aux six de Klemperer et à une de Lazarus, on arrive à un total de dix-neuf individus ; neuf d'entre eux fournissent un sérum dont un ou deux centimètres cubes préservent le cobaye.

Klemperer se basant sur ces faits, avait conclu que chez la moitié des Européens, le sang était préventif contre le choléra et, en effet, la moitié des Européens est à l'abri de cette maladie. Metchnikoff s'élève contre cette conclusion, et fait remarquer que le sang d'individus guéris peut ne pas posséder de propriétés préventives, tandis que le sang d'individus ayant succombé à la maladie peut en être doué ; ce dernier argument n'a peut-être pas une bien grande valeur, car dans beaucoup de maladies mortelles, on trouve déjà des substances préventives et thérapeutiques dans le sang ; leur action a été insuffisante à sauver le malade, ce qui s'explique facilement en tenant compte de la multiplicité des facteurs qui interviennent pour modifier l'évolution d'une maladie. Mais voici qui est plus grave : Versailles et Lyon sont à l'abri du choléra ; ce n'est pas parce que les eaux sont plus pures ; Sanarelli a trouvé des vibrions typiques dans celles de Versailles ; on pourrait répondre que les habitants sont vaccinés peu à peu, par l'ingestion des microbes ou de leurs produits ; mais, d'après Metchnikoff, l'hypothèse n'est pas admissible, car en examinant le sang de sept Versaillais et de dix Lyonnais, cet auteur a constaté que ce liquide était moins souvent préservatif que dans les autres contrées.

(1) Pfeiffer und Issaeff. Ueber die spezifische Bedeutung der Cholera-Immunität, *Zeitschr. f. Hygiene*. 1894. Bd. XVII. p. 355.

Ces faits ne doivent pas trop nous surprendre ; dans l'étude de l'immunité naturelle, nous trouvons à chaque instant des contradictions analogues ; et la variabilité des résultats que nous venons de signaler chez l'homme, est semblable quand on étudie les animaux.

Pfeiffer et Issaeff ont reconnu que le sang du cheval est assez souvent préventif ; mais, d'après Metchnikoff, le résultat n'est pas plus constant qu'avec le sang humain ; d'autres animaux peuvent fournir également un sérum préventif, la chèvre (Pfeiffer) et la poule (Metchnikoff), par exemple.

Puisque le sérum des animaux normaux ne donne que des résultats incertains, on est conduit à rechercher ce qui se produit à la suite de la vaccination. Or, dès 1890, Zasslein (1) a démontré que le sérum acquiert, dans ces conditions, des propriétés bactéricides très marquées et, quelques années plus tard, Pawlowski et Buchstab (2) empruntant du sang à des lapins et des cobayes vaccinés, parvinrent à conférer l'immunité à des animaux de même espèce. Ges résultats furent confirmés par Pfeiffer et Issaeff et devinrent le point de départ d'une série de recherches fort importantes. Nous reviendrons plus loin sur les expériences de Pfeiffer et de Gruber qui ont un très grand intérêt au point de vue de la physiologie générale des sérums ; nous exposerons aussi les travaux de Ketscher, Klemperer et Popoff qui ont étudié le rôle thérapeutique du lait.

Bornons-nous pour le moment à envisager les expériences qui peuvent conduire à des résultats pratiques. Les recherches de Pfeiffer ont semblé avoir une importance très grande sous ce rapport. Cet auteur partait de ce principe, que la toxine cholérique est contenue dans les vibrions et ne passe au dehors que lorsque ceux-ci se désagrègent. Il fut conduit dès lors à immuniser les animaux en leur injectant des cultures stérilisées par la chaleur ou par les vapeurs de chloroforme ou en leur inoculant des doses progressives de vibrions vivants. Par ce procédé, Pfeiffer est arrivé à obtenir un sérum d'une efficacité extraordinaire, mais qui n'agit que contre la péritonite vibrionienne, il échoue quand on l'essaye sur des animaux inoculés par l'intestin. Même dans les cas

(1) Zasslein. Sulla vaccinazione del Cholera. *Rivista clinica. Archivio italiano di clinica medica.* 1890.

(2) Pawlowski und Buchstab. Zur Immunitätsfrage und Blutserumtherapie gegen Cholerainfektion. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1893, n° 22-31.

de péritonite, le sérum n'a d'action que si on l'injecte peu de temps après l'inoculation et si la dose de virus introduite n'est pas trop considérable. Pfeiffer qui a si bien étudié cette question, a montré que le sérum, pour être efficace, doit être injecté une demi-heure après l'inoculation ; il reste sans effet si on l'emploie au bout de 1 h. 1/2. Le même auteur a établi que 1/10 de mmg. de sérum suffit à neutraliser 2 mmg. de culture, mais il a reconnu qu'une quantité, même considérable de sérum ne préserve pas contre l'injection intra-péritonéale, si la dose de cultures est supérieure au couteau d'une anse de platine par 100 grammes du poids de l'animal. C'est qu'en effet, lorsqu'on intervient au bout d'un certain temps, ou lorsqu'on injecte une trop forte quantité de culture, il faut compter non plus seulement avec les microbes introduits, mais avec les toxines formées dans l'organisme ou renfermées dans la culture. Or le sérum n'est que bactéricide, il affaiblit et tue les éléments figurés ; il n'est pas antitoxique, c'est-à-dire qu'il reste sans action sur le poison du choléra ; et de fait, Pfeiffer, Wassermann, Metchnikoff, ont reconnu que les animaux vaccinés, réfractaires à l'inoculation virulente, étaient aussi et même plus sensibles que les animaux neufs à l'action des toxines.

Ces résultats nous font déjà comprendre pourquoi la méthode de Pfeiffer ne pouvait guère réussir chez l'homme ; dans la maladie spontanée, il s'agit plutôt d'une intoxication que d'une infection ; le microbe pullule dans l'intestin, mais ce qui agit ce sont les toxines absorbées à ce niveau et c'est justement sur les toxines que le sérum est sans influence. Le choléra est donc tout à fait comparable à la diphtérie et au tétanos ; les microbes, dans les trois cas, végètent en un point déterminé de l'organisme ; tous les accidents relèvent de l'absorption de leurs toxines. Il était dès lors tout naturel d'appliquer au choléra les principes fondamentaux qui ont dirigé Behring dans l'étude de la diphtérie : c'est ce qui a été entrepris par un élève de Behring, Ransom (1). Cet auteur a extrait des cultures cholériques un poison soluble fort actif. Il résiste à 100° et provoque chez le cobaye une prostration profonde et une forte hypothermie ; à haute dose il tue les animaux d'une façon

(1) Ransom. — Choleragift und Choleraantitoxine. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1895, n° 129.

presque foudroyante. Mais, en opérant progressivement, on peut arriver à conférer l'immunité contre la toxine et l'on obtient ainsi un sérum qui se montre actif contre l'intoxication cholérique, qui répond par conséquent aux besoins de la clinique.

Malheureusement Ransom n'a pas indiqué assez exactement le mode de préparation de la toxine. Aussi attachons-nous une grande importance au travail de Metchnikoff, Roux et Taurelli-Salimbeni, qui ont publié sur ce sujet une série de recherches fort précises.

Les auteurs ont d'abord cherché à augmenter la production des toxines; ils y sont arrivés en introduisant sous la peau des cobayes des cultures cholériques renfermées dans des sacs de collodion, destinés à les protéger contre les phagocytes; au bout de 48 heures on reprend les sacs et on inocule leur contenu dans le péritoine d'un autre cobaye; en alternant ainsi les passages dans les sacs et dans le péritoine, la virulence devient telle que 1/160 de cc. inoculé dans la cavité abdominale tue les cobayes de taille moyenne.

Pour obtenir la toxine, on se sert d'une solution de peptone à 2 % additionnée de 2 % de gélatine, et 1 % de sel marin; on y sème les vibrions et on filtre au quatrième jour; 1/3 de cent. cube par 100 grammes d'animal fait périr sûrement le cobaye. La substance active, comme l'avait déjà dit Ransom, résiste à l'ébullition, mais perd son activité sous l'influence de l'air et de la lumière. Avec cette toxine, on arrive, en opérant graduellement, à immuniser divers animaux: cobayes, lapins, chèvres, chevaux. On obtient ainsi un sérum antitoxique qui agit quand on le mélange à la toxine, ou quand on l'injecte avant d'introduire le poison.

Ainsi donc, on peut préparer contre le choléra deux sérums: l'un, étudié surtout par Pfeiffer, qui agit sur l'élément vivant; l'autre découvert par Ransom, qui agit sur la toxine; ce dernier se montre efficace contre le choléra expérimental qu'on provoque chez les jeunes lapins en leur faisant avaler des cultures cholériques; dans ce cas, il s'agit, comme chez l'homme, d'une intoxication d'origine vibrionienne. Dans les recherches de Metchnikoff, Roux et Taurelli-Salimbeni, les animaux traités ont survécu dans la proportion de 56 pour 100, et les témoins de 16 pour 100 (1).

(1) Metchnikoff, Roux et Taurelli-Salimbeni. — Toxine et antitoxine cholérique. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1896, p. 257.

Ces résultats fort intéressants ouvrent donc la voie aux applications thérapeutiques ; sans doute les phénomènes sont toujours plus complexes chez l'homme, où il faut tenir compte des associations microbiennes qui semblent jouer un si grand rôle dans la pathogénie du choléra. On devra établir aussi que le sérum obtenu en vaccinant un animal contre un vibrion agit sur toutes les variétés de bacille virgule. Car en laissant même de côté les vibrions, qui semblent représenter des espèces ou au moins des races fixes, comme le bacille de Finkler-Prior, le vibrion avicide de Gamaléïa (*V. Metchnikovi*), on sait que dans les diverses épidémies de choléra, on a trouvé des microbes assez différents ; tels sont, pour ne citer que les principaux, les bacilles de Massouah, de Ghinda, de Hambourg. Or, Pfeiffer prétend que le sérum d'un animal vacciné contre une variété n'agit pas sur les autres ; ce fait serait tellement constant, que l'auteur y voit un moyen de diagnostic des différents bacilles. Il est vrai que ces résultats, qui n'ont pas été complètement confirmés par Sanarelli, ont été obtenus en étudiant la péritonite vibrionienne et le sérum qui agit sur l'élément figuré ; il est possible que la toxine soit toujours identique à elle-même et que le sérum antitoxique réussisse dans tous les cas ; la question vaudrait la peine d'être étudiée.

Avant même les travaux récents sur les antitoxines, quelques tentatives ont été faites sur l'homme. Pendant l'épidémie de Hambourg, Freymouth (1) a recherché les effets produits par le sérum des convalescents ; après avoir reconnu que 1/2 cc. injecté dans le péritoine d'un cobaye préservait contre une inoculation de 4/5 cc. de culture virulente, il pratiqua des injections sur trois malades. Le premier, atteint depuis 48 heures déjà, reçut successivement 10, 30 et 50 cc. par jour ; il sembla d'abord aller mieux, mais au 5e jour, son état s'aggrava et la mort survint le 6e jour. Le deuxième malade guérit après avoir reçu, au 3e jour, 30 cc. ; cependant au 6e jour, il avait encore des vomissements et de la diarrhée riziforme. Dans le troisième cas, il s'est agi d'une femme légèrement atteinte, chez laquelle les symptômes s'amendèrent rapidement après une injection de 20 cc.

Ces faits, sont trop peu nombreux, pour permettre une

(1) Freymouth. — Drei Cholerafælle, behandelt mit menschlichen Heilserum. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1893, n° 43.

conclusion. D'ailleurs, la méthode qui consiste à injecter du sang de convalescent ne peut être appelée à un grand avenir; le sérum anticholérique devra avoir une origine animale, et les expériences récentes sur les antitoxines cholériques semblent avoir fait faire un pas décisif à la question: l'étude expérimentale est presque achevée; c'est aux recherches cliniques à prononcer maintenant.

COLIBACILLOSE

Le B. coli représente, comme on sait, une espèce extrêmement répandue; hôte habituel du tube digestif, il peut provoquer les maladies les plus diverses; c'est l'agent le plus commun des affections aiguës des voies digestives, des inflammations biliaires ou urinaires; c'est souvent la cause d'infections générales, d'endocardites septiques, de septicémies, etc.

On conçoit facilement que ce parasite puisse présenter des variations de virulence dans une foule de circonstances, et qu'à l'état normal il végète dans l'intestin sans provoquer aucun trouble; il ne sécrète alors que peu de substances toxiques, et celles-ci sont en grande partie arrêtées et détruites soit par l'épithélium intestinal, comme l'ont établi Denys et Brion, soit par le foie. On conçoit seulement qu'une partie des toxines puisse parfois échapper à l'action des organes protecteurs et susciter, dans l'organisme, une série de phénomènes réactionnels aboutissant à la production d'antitoxines; c'est ce qui a lieu, en effet. Le sérum d'individus normaux peut avoir une action telle que des doses de B. coli, dix fois supérieures à celles qui sont habituellement mortelles, restent sans effet. On saisit ainsi un premier effort spontané vers la vaccination; il était donc tout indiqué d'augmenter par les procédés habituels la résistance de l'organisme.

Or, Cesaris Demel et Orlandi (1) ont montré que les produits solubles du B. coli sont capables de conférer l'immunité aux animaux et de rendre leur sérum thérapeutique. Salvati et Gaetano (2) ont repris la question; ils font re-

(1) Cesaris Demel e Orlandi. — Contributo allo studio della equivalenza biologica dei prodotti del B. coli e del B. typhi., *Gazetta medica di Torino*, 1893, n° 11.

(2) Salvati e Gaetano. — Immunizzanione alle lesione chirurgiche da bacterium coli commune e loro cura con tossine e siero antitossico, *La Riforma medica*, 1895, II, p. 506.

marquer tout d'abord que Demel et Orlandi s'étaient servis d'un bacille dont les caractères sont ceux du premier type de paracolibacille (Gilbert) ; ils ont donc employé un colibacille typique et ont reconnu également que le sérum des animaux immunisés par les toxines de ce microbe est préventif et curateur.

Tout récemment, MM. Albarran et Mosny (1) ont annoncé qu'ils avaient vacciné des animaux par un procédé un peu spécial ; dans le but de rendre l'immunité plus forte, ils ont injecté alternativement des filtrats d'organes d'animaux morts de colibacillose et des cultures vivantes. Le sérum des animaux ainsi préparés, employé à dose de 1/20 cc., immunise le cobaye contre une inoculation virulente pratiquée 24 heures plus tard ; il suffit de 0 cc. 25 pour protéger contre une dose vingt fois supérieure à celle qui est mortelle ; si on étudie le sérum par la méthode des mélanges, on voit qu'une goutte neutralise la dose mortelle ; enfin, 2 cent. cubes, injectés 2 heures après l'inoculation d'une quantité de culture de deux fois plus élevée que la dose mortelle, réussissent à sauver les animaux.

Ces résultats sont suffisamment encourageants pour permettre des applications pratiques, notamment dans les infections urinaires, qui ont été surtout visées par MM. Albarran et Mosny ; il sera plus difficile de se servir de ce sérum dans d'autres circonstances, car il n'est pas toujours possible, pendant la vie des malades, de savoir si les accidents sont dus au colibacille ; le sérum ne pourra donc servir que dans certains cas ressortissant à la chirurgie.

Les étroites analogies qui existent entre le B. coli et le B. d'Eberth ont conduit quelques expérimentateurs à rechercher si le sérum qui combat l'infection colibacillaire peut combattre l'infection typhique. Sanarelli a eu le mérite d'établir la vaccination réciproque par les deux bacilles ; C. Demel et Orlandi ont reconnu que le sérum des animaux vaccinés contre le B. coli entravait l'infection typhique expérimentale ; ils ont même fait quelques essais sur l'homme et ont obtenu des améliorations en traitant, avec ce sérum, des malades atteints de fièvre typhoïde.

Ces résultats, malgré leur intérêt, ne doivent pas faire

(1) Albarran et Mosny. — Recherches sur la sérothérapie de l'infection urinaire, *C. R. Acad. des Sciences*, 4 mai 1896.

considérer le sérum anticolibacillaire comme le spécifique de la dothiénentérie. Lœffler et Abel (1) ont montré que si le sérum anticolibacillaire agit sur l'infection typhique, et si le sérum antityphique agit sur l'infection colibacillaire, chacun d'eux est surtout actif quand on l'emploie pour traiter la maladie contre laquelle on a prémuni l'animal ; il y a là une spécificité qui, sans être absolue, est cependant indéniable.

DIPHTÉRIE

L'usage du sérum antidiphtérique a complètement transformé le pronostic de la diphtérie. Toutes les statistiques établissent nettement que, sous l'influence de la médication nouvelle, la mortalité a diminué dans des proportions extraordinaires, que la convalescence a été réduite, enfin que l'évolution rapide de la maladie a permis de renoncer à la trachéotomie et de remplacer cette opération par le tubage. Pour être juste, nous devrions consacrer la plus grande partie de notre travail à l'étude du sérum antidiphtérique. Mais M. Haushalter s'étant spécialement chargé de ce sujet, nous nous contenterons de résumer les faits les plus importants. Nous ne nous arrêterons même pas à l'historique, car nous serions conduit à répéter ce que nous avons dit à propos de l'histoire générale de la sérothérapie.

On sait que c'est à Behring que la science est redevable des deux découvertes qui ont conduit à la préparation du sérum ; c'est lui qui a donné des moyens certains de vacciner les animaux contre la diphtérie et qui a reconnu ensuite que leur sérum devenait antitoxique. Il est juste de reconnaître cependant que la vaccination avait déjà été réalisée par C. Frænkel ; cet auteur se servait de cultures modifiées par un chauffage à 90 ou 100° ; mais les résultats obtenus étaient assez inconstants. Aussi Behring chercha-t-il d'autres procédés ; il en proposa quatre : l'emploi de cultures, vivantes ou mortes, additionnées de trichlorure d'iode ; l'injection du liquide pleural pris sur des cobayes ayant succombé à la diphtérie ; le traitement par le trichlorure d'iode d'animaux préalablement infectés ; le traitement préalable des animaux par l'eau oxygénée. De toutes ces méthodes, la meilleure consiste à utiliser le trichlorure d'iode.

(1) Lœffler und Abel. — Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute Typhus und Coli immuner Thiere, *Centralb. für Baktériologie*, 1896, p. 51.

A la suite de ces travaux et des discussions qu'ils soulevèrent, différents expérimentateurs préconisèrent d'autres moyens : Brieger, Kitasato et Wassermann, essayèrent l'emploi de cultures mélangées à du bouillon de thymus et stérilisées à 65° ; Behring et Wernicke obtinrent des résultats, en injectant, après l'avoir chauffé à 77°, le précipité de phosphate calcique que produit l'adjonction d'un sel de chaux au bouillon de culture ; ils réussirent également en faisant avaler des cultures, et Wernicke reconnut même qu'on peut immuniser des chiens en leur faisant ingérer de la chair de brebis vaccinée.

Si les résultats n'avaient pas été suffisants au début, c'est parce qu'on avait utilisé pour la vaccination des espèces trop sensibles ; on réussit au contraire assez facilement quand on se sert d'animaux ayant déjà une certaine résistance naturelle : Behring employa dans ce but le mouton, Aronson et Bardach le chien. Aronson se servit ensuite du cheval ; c'est également au cheval qu'ont eu recours Roux et Martin, et ils ont facilement immunisé cet animal en lui injectant des toxines additionnées d'eau iodée ; on ajoute au liquide 1/10 de son volume de liqueur de Gram, contenant 1 gr. d'iode et 3 gr. d'iodure de potassium, pour 100 gr. d'eau ; on injecte d'abord 1/4 de cent. cube du mélange et on augmente progressivement les doses ; on peut arriver ainsi à faire supporter, au bout de 3 mois de traitement, jusqu'à 250 cent. cubes de culture filtrée.

Le sérum des animaux rendus réfractaires possède un certain pouvoir bactéricide, comme l'ont établi les recherches récentes de Nicolas ; mais ce qui caractérise surtout son action et ce qui explique ses effets, c'est son pouvoir antitoxique. Behring et Kitasato, à qui nous devons cette découverte capitale, ont établi que le sang hors des vaisseaux ou le sérum a le pouvoir de neutraliser la toxine diphtérique, quand on les mélange in vitro ; cette action est tellement énergique qu'elle peut se transmettre d'un organisme dans un autre, une injection de sérum empêchera les effets d'une injection ultérieure de toxine ; le sérum pourra même enrayer les manifestations toxiques provoquées par l'introduction du poison de la diphtérie.

Dans une série de travaux fort importants, Behring, soit seul soit en collaboration avec Wernicke, Boer, Kossel, Knorr, est revenu sur cette question et a établi d'une façon inébranlable ce rôle antitoxique sur lequel repose toute la

sérothérapie antidiphtérique ; car la diphtérie est essentiellement une maladie toxique ; c'est donc une antitoxine qu'il fallait chercher.

Roux et Martin ont essayé de se rapprocher de la clinique en étudiant l'action du sérum, non plus sur les animaux ayant reçu sous la peau de la toxine ou de la culture, mais en recherchant ce qui pourrait survenir dans les cas de diphtérie des muqueuses ; ils ont multiplié les expériences en étudiant la diphtérie de la vulve, de la trachée, la diphtérie cutanée qu'on peut provoquer chez le lapin en versant la culture sur une excoriation de la peau de l'oreille après avoir déterminé une congestion veineuse de cette partie au moyen d'une ligature élastique. Dans tous les cas, ils ont mis en évidence l'action favorable du sérum ; ils ont même réussi à sauver des animaux auxquels ils avaient injecté dans la trachée un mélange de bacille diphtérique et de streptocoque ; les témoins mouraient en 24 heures tandis que le sérum sauvait les animaux, à la condition d'être injecté moins de 6 heures après l'inoculation.

Parmi les faits intéressants observés par Roux et Martin, il en est deux que nous ne pouvons passer sous silence ; les auteurs ont établi en effet que des cobayes guéris par le sérum pouvaient succomber cachectiques quelque temps plus tard ; ce n'est pas le sérum qui produit ce résultat ; c'est la toxine dont l'effet n'a pu être suffisamment annihilé et qui provoque ainsi des accidents à échéance tardive ; ce fait ne doit pas être perdu de vue en clinique ; il montre que la sérothérapie ne met pas complètement à l'abri des manifestations morbides post-infectieuses.

Le deuxième point non moins curieux, c'est que les cobayes ne peuvent être sauvés par le sérum quand on leur a inoculé auparavant divers microbes tels que le vibrion cholérique, le *B. prodigiosus*, le bacille de Kiel. On voit en clinique un fait analogue ; les tuberculeux atteints de diphtérie, sont les malades qui tirent le moins de bénéfice des injections de sérum : c'est un point sur lequel M. Poix a insisté dans une thèse écrite sous notre inspiration.

Les divers résultats expérimentaux que nous avons résumés, justifiaient, commandaient en quelque sorte de faire profiter la thérapeutique des découvertes acquises dans l'étude de la sérothérapie.

Les premières tentatives publiées par Henoch en 1892,

n'étaient guère encourageantes. Mais, deux ans plus tard, parut une série de travaux qui devaient établir définitivement la valeur du sérum. Ce furent d'abord Ehrlich, Kossel, Wassermann (1), qui rapportèrent les résultats de 233 inoculations pratiquées chez des enfants; la mortalité fut de 23 pour 100, mais dans un grand nombre de cas le sérum employé était peu actif; le sérum vraiment efficace n'avait été utilisé que dans 92 cas et la mortalité était tombée à 12 pour 100.

Korte a donné, vers la même époque, une statistique portant sur 121 cas; la mortalité fut de 33 pour 100, alors qu'avant le sérum elle s'élevait à 45. Bien meilleurs sont les chiffres d'Aronson qui, avec son antitoxine n'eut que 12,1 pour 100 de mortalité sur 255 enfants diphtéritiques.

Il nous semble inutile de relater les autres statistiques (2), d'ailleurs moins importantes qui ont été publiées en Allemagne vers la même époque et qui presque toutes indiquaient une notable diminution de la mortalité.

Les résultats obtenus en France ne sont pas moins favorables. Roux, Martin et Chaillou (3) apportèrent au Congrès de Buda-Pesth une statistique portant sur 300 cas; la mortalité était de 24,5 pour 100. Bientôt, Moizard et Perregaux (4) publièrent le relevé de 231 cas ayant donné 14,7 pour 100 de mortalité globale, ou 11,26 si on supprime 9 cas où la mort survint 24 heures après l'admission à l'hôpital; Lebreton et Magdelaine (5) eurent une mortalité de 9,6 pour 100 sur 250 cas, etc.

Pour ne pas surcharger notre travail de chiffres inutiles, nous ne signalerons plus que deux statistiques. L'une nous est fournie par le dernier relevé qu'a publié l'Institut sani-

(1) Ehrlich, Kossel, Wassermann. — Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphterie-Heilserum. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896, n° 16. — Kossel, Le traitement de la diphtérie au moyen du sérum de Behring (Trad. de Delbastaille). Bruxelles et Paris 1895.

(2) Pour toutes les statistiques et les indications bibliographiques on pourra consulter l'article très bien documenté de M. Lépine. La sérothérapie de la diphtérie. *Semaine médicale,* 1894, p. 573.

(3) Roux, Martin et Chaillou. — Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. *Annales de l'Institut Pasteur,* 1894, p, 640.

(4) Moizard et Perregaux. — 231 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. *Soc. méd. des hôpitaux,* 7 déc. 1894.

(5) Lebreton et Magdelaine. — Trois mois de sérothérapie et d'intubations à l'hôpital des enfants malades. *Ibid.,* 1er février 1895.

taire de Berlin (1). Sur un ensemble de 2130 cas de diphtérie, il y eut 306 décès, ce qui fait une mortalité de 14,3 pour 100. L'autre porte sur des faits provenant de la clientèle privée. La *Deutsche medicinische Wochenschrift* avait envoyé un questionnaire aux médecins, elle a pu réunir ainsi les résultats de 4391 cas; la mortalité n'a été que de 7,9 pour 100.

A prendre les faits dans leur ensemble, les résultats sont déjà fort remarquables; ils le sont encore plus si on pénètre dans le détail. Il faut, en effet, tenir compte, d'une part, du pouvoir immunisant du sérum, d'autre part de l'état et de l'âge du sujet, du temps écoulé depuis le début de la maladie, des formes cliniques, des infections secondaires.

On s'accorde aujourd'hui à considérer comme très efficace un sérum ayant 100 unités par centimètre cube, c'est-à-dire tel que 1 cc. puisse neutraliser 100 unités toxiques, soit 1,000 doses mortelles. C'est le titre du sérum fourni par l'Institut Pasteur; le sérum belge préparé sous la direction de Funck au laboratoire du Parc-Léopold, a une puissance de 200.

En Allemagne, la Fabrique Meister, Lucius et Brüning à Hœchst fournit trois variétés de sérum, dans des flacons de 10 centimètres cubes estampillés par le Gouvernement. Le sérum n° 1 a une puissance de 60 unités par centimètre cube; le n° 2 équivaut à 100 unités et le n° 3 à 150; on injecte généralement le contenu d'un flacon, soit 10 centimètres cubes et on emploie un des trois numéros, suivant certaines conditions plus ou moins bien déterminées : d'une part, on proportionne la dose à l'âge et au poids du malade; d'autre part on emploie le sérum n° 1 si le cas est peu grave et pris à son début; si le larynx est atteint et si l'on a attendu 3 ou 4 jours, on a recours au sérum n° 2; c'est le n° 3 qui doit servir dans les formes très graves. En France, où l'on emploie un seul sérum, on se contente de diminuer ou d'augmenter les doses suivant les mêmes indications.

Pour bien juger de la méthode, il faut, disons-nous, tenir compte d'une série de facteurs dépendant du malade. En premier lieu, se place l'âge du sujet. Chez l'enfant, la diphtérie reste toujours plus grave que chez l'adulte et elle est encore d'autant plus redoutable que l'enfant est plus jeune. La dernière statistique allemande est, à ce point de vue, tout à

(1) Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtericheilserum für das IIe Quartal 1895, *Bearbeitet im Kaiserlichen Gesundheitsamte*, Berlin, 1895.

fait convaincante ; avant un an la mortalité atteint encore 41,5 pour 100, de 1 à 2 ans elle est de 36,7; entre 2 et 5 ans, elle oscille de 15 à 18; elle se maintient entre 5 et 10 pour 100 de 5 à 15 ans ; puis elle tombe à 2.7 entre 15 et 20 ans, à 0.8 entre 20 et 30 ; c'est à ce moment que les résultats sont les meilleurs ; au-delà de 30 ans, la diphtérie devient plus rare, mais elle est plus grave ; la mortalité atteint 3.7 pour cent entre 30 et 40 ans, et elle s'élève à 9.1 au-delà de 40.

Bien que la mortalité reste plus élevée chez l'enfant, c'est cependant à cette période de la vie que la sérothérapie rend les plus grands services. L'adulte en effet, guérit assez souvent quel que soit le traitement employé ; l'enfant au contraire succombe à cause de son peu de résistance à la toxine et de la propagation du processus au larynx. Aussi la mortalité a-t-elle relativement peu diminué chez l'adulte ; elle s'est surtout abaissée chez les enfants, et notamment chez les enfants atteints de croup.

Seulement une condition indispensable pour réussir, c'est d'intervenir le plus tôt possible. C'est un point sur lequel tous les observateurs sont d'accord. Les chiffres de la statistique allemande sont à ce point de vue fort démonstratifs ; nous trouvons, en effet, les résultats suivants :

TRAITEMENT COMMENCÉ :	NOMBRE DE CAS	MORTALITÉ
1er jour.	186	5.4 p. 100.
2e —	566	6.7 —
3e —	400	10. —
4e —	265	14.3 —
5e —	160	23,3 —
6e à 10e —	233	28.3 —
11e à 19e —	48	17.6 —
sans indication	272	24.5 —
TOTAL :	2.130	14.4 p. 100.

L'intervention hâtive a le double avantage de combattre la maladie alors que l'intoxication n'est pas prononcée, et que les infections secondaires n'ont pas pris un développement dangereux. En neutralisant la toxine d'une façon précoce, le sérum évitera peut-être certains des accidents tardifs de la convalescence ; mais ce n'est là qu'une hypothèse, car il n'y a pas assez de faits précis pour pouvoir affirmer que la séro-

thérapie ait une action favorable sur l'albuminurie — il est même possible qu'elle l'augmente, — et qu'elle soit capable d'empêcher le développement ultérieur des paralysies.

Dans le but de faire bénéficier le malade le plus promptement possible des effets du sérum, la plupart des bactériologues recommandent de pratiquer une injection dès qu'on a le moindre doute sur la nature d'une angine, ou même dès qu'on aperçoit un exsudat quelconque. En même temps, on sème la gorge et, au bout de 12 à 15 heures, le diagnostic bactériologique viendra indiquer la nature du mal. La conduite du médecin se trouve ainsi extrêmement simplifiée. Mais on ne peut accepter ce conseil sans quelques réserves; nous touchons ici à un point délicat, qui a déjà soulevé bien des controverses. Pour notre part, il nous semble que les médecins abandonnent un peu trop l'examen des malades et ont le tort de croire qu'ils arriveront, par les seules données de la bactériologie, à établir un diagnostic, un pronostic et des indications thérapeutiques. Nous ne saurions trop nous élever contre cettre abdication de la clinique devant le flot montant de la bactériologie. Il nous semble que le diagnostic de diphtérie n'est pas aussi difficile qu'on veut bien le dire. Dans notre service d'isolement, on nous envoie toutes les angines s'accompagnant du moindre exsudat blanchâtre. Nous avons reçu ainsi depuis le 1er janvier 1896, 72 malades adultes; l'examen bactériologique a démontré la présence du bacille de Loeffler chez 25 d'entre eux; et, sauf quelques cas fort rares, nous avions affirmé la nature de la lésion par le simple examen de la gorge; les élèves de notre service ont pris l'habitude de faire couramment le diagnostic différentiel; quand nous nous sommes trompés, il s'agissait d'angines bénignes qui ont guéri presque sans aucun traitement, à la suite d'un nettoyage de la gorge ou d'une injection sous-cutanée de pilocarpine. Par conséquent chez l'adulte, deux cas se présentent : ou bien l'angine a les caractères indiscutables de la diphtérie ; dès lors on injecte le sérum sans attendre et on fait la culture; ou bien l'angine a l'aspect d'une angine herpétique ; on fera la culture, et, si le lendemain on trouve le bacille de Loeffler, on pourra, s'il le faut, recourir à l'injection ; telle est la conduite que nous avons constamment employée dans notre service, réservé aux adultes.

Chez l'enfant, il faut agir plus activement, c'est chez lui,

en effet, que la diphtérie est une maladie grave; c'est chez lui qu'il faut tâcher, dès le début, d'arrêter la marche du processus et sa propagation vers le larynx ; il y a, sous ce rapport, une différence radicale entre la diphtérie de l'enfant et celle de l'adulte ; chez l'adulte la diphtérie est une maladie relativement bénigne, qui tue assez rarement par elle-même, qui est surtout dangereuse par ses complications rénales et ses paralysies tardives. Il n'en est plus de même chez l'enfant ; aussi, dès qu'on aura le moindre doute, devra-t-on avoir recours aux injections de sérum ; les quelques inconvénients que peut avoir la sérothérapie, les quelques accidents qu'elle peut provoquer, et que nous étudierons dans un chapitre suivant, ne sont rien auprès de la nécessité d'agir vite et tôt. Attendre le résultat des cultures serait perdre un temps précieux, d'autant plus qu'il arrive parfois qu'aucune colonie n'est développée au bout de 12 heures et même de 24 heures.

En résumé, chez un enfant ayant les signes cliniques de l'angine diphtérique, et, à plus forte raison, du croup, il faut appliquer la sérothérapie immédiatement; mais dans les cas d'angine pseudo-membraneuse, ayant les caractères de l'angine herpétique, ne ressemblant pas cliniquement à la diphtérie, on pourra le plus souvent attendre le résultat des cultures, et, pour peu qu'on ait une certaine expérience de la diphtérie, on verra l'examen bactériologique confirmer les données de l'observation.

L'examen clinique sera donc le juge de l'intervention thérapeutique, comme il est le juge du pronostic. Car les recherches bactériologiques sont ici fort décevantes ; la présence du streptocoque sur lequel on a tant insisté ne signifie presque rien ; on trouve du streptocoque dans presque toutes les gorges et il est vraiment impossible de dire quel rôle il faut attribuer à ce microbe ; l'expérimentation n'est pas pratique ; on ne peut songer à établir un pronostic d'après les inoculations ; les résultats seraient évidemment beaucoup trop tardifs et d'ailleurs ils ne signifieraient presque rien ; car il n'y a souvent aucun rapport entre les accidents observés chez l'homme et la virulence des cultures pour les animaux. Il faut donc revenir à l'examen clinique, et sans trop de regret ; nous avons assez de signes pour établir le pronostic de la diphtérie.

Cependant, d'après plusieurs auteurs, l'examen bactériologique pourrait rendre service pour le pronostic, car

c'est dans les cas de diphtérie associée que le sérum réussit le moins; il y aurait là une indication intéressante. Le sérum réussit rarement aussi dans les cas de diphtérie toxique, où l'organisme est déjà trop profondément imprégné lorsqu'on intervient. Les résultats les meilleurs sont ceux qu'on obtient dans le traitement de la diphtérie laryngée; c'est là véritablement qu'on a des succès merveilleux.

Pour bien comprendre l'action du sérum, il faut étudier successivement les modifications qui surviennent dans l'état local et dans l'état général du malade.

Localement, le sérum provoque le détachement des fausses membranes; souvent, au bout de 24 heures, l'aspect est complètement changé; les exsudats sont ramollis, déliquescents, le gorge commence à se déterger. Il faut être prévenu cependant qu'on peut observer le lendemain de l'injection une augmentation dans l'étendue des fausses membranes, c'est que des parties étaient déjà envahies par le bacille et que l'exsudat s'est produit malgré l'action du sérum. En même temps, les adénopathies et l'œdème qui entourent les ganglions malades diminuent. Mais il faut en général 4 ou 5 jours pour que les exsudats aient complètement disparu; encore est-il que nous les avons vus parfois se prolonger pendant plus longtemps, jusqu'à une semaine et plus; mais ils étaient alors peu étendus, n'occupant qu'une partie des amygdales et l'état du malade n'offrait, dès lors, plus rien d'inquiétant.

En même temps que les lésions locales rétrocèdent, l'état général des malades s'améliore; les individus éprouvent un bien-être général; ils sentent que la maladie est jugulée. Il est fréquent de voir, à la suite de l'injection, une transpiration assez abondante, phénomène heureux, car il semble que la sueur élimine des toxines. L'influence sur la température est variable; le sérum provoque souvent une poussée fébrile, mais celle-ci est passagère, et, si la fièvre existait, elle tombe au bout de 24 heures en même temps que le pouls diminue de fréquence.

S'il s'agit de diphtérie laryngée, le résultat sera encore plus remarquable. En abrégeant la durée de l'évolution et en favorisant le rejet des fausses membranes, la sérothérapie a fait abandonner presque complètement la trachéotomie; on est revenu à l'ancienne méthode du tubage. Ce changement dans les procédés opératoires présente plusieurs avantages :

non seulement la trachéotomie est dangereuse, mais en ouvrant la trachée, elle permet la pénétration des germes extérieurs, ou des microbes pullulant sur la plaie, et favorise par conséquent la broncho-pneumonie. Outre ces accidents immédiats, elle peut en susciter de plus tardifs ; un grand nombre de trachéotomisés succombent à un âge peu avancé, par suite du développement d'une tuberculose pulmonaire.

Pour se rendre compte des avantages que présente le tubage sur la trachéotomie, il suffit de comparer les premières statistiques de Roux, Martin et Chaillou, avec les derniers chiffres publiés par Martin.

La première statistique portait, comme on sait, sur 300 cas : elle comprend 169 angines et 131 croups. Parmi les malades atteints de croup, 10 ne furent pas opérés ; un seul succomba, c'était un convalescent de rougeole ; 121 subirent l'opération et 56 succombèrent, ce qui fait une mortalité de 46 pour cent. Or, dans le travail de Martin, nous trouvons que la mortalité globale pour les enfants intubés a été de 22 pour cent ; elle tombe à 13,5 si on défalque les enfants morts moins de 24 heures après leur entrée à l'hôpital.

Ainsi, la sérothérapie diphtérique a réduit considérablement les indications de la trachéotomie. Et Behring a pu rappeler, non sans une juste fierté, le mot de Malgaigne qui déclarait que si la trachéotomie avait été un grand bienfait pour l'humanité, un bienfait encore plus considérable serait apporté par celui qui enseignerait le moyen d'éviter l'opération.

Si l'accord est unanime touchant les faits que nous venons de résumer, le doute commence quand il s'agit d'apprécier le rôle du sérum sur certaines complications ou manifestations graves, telles que l'albuminurie. C'est là un sujet qui demande de nouvelles recherches ; il est impossible aujourd'hui de se faire une opinion au milieu de toutes les assertions contradictoires qui ont été émises ; quelques auteurs affirment que le sérum entrave ou diminue l'albuminurie diphtérique ; d'autres soutiennent, s'appuyant même sur des expériences, que le sérum peut provoquer des altérations rénales. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que l'albuminurie n'est pas une contre-indication à la sérothérapie. Bien au contraire, l'albuminurie diphtérique indiquant une profonde intoxication de l'organisme, commande une intervention active ; seulement le sérum ne peut évidemment

lutter contre les lésions rénales déjà existantes, ce qu'il faudrait savoir, c'est s'il ne les aggrave pas ; les faits cliniques sont beaucoup trop complexes pour qu'on puisse se faire une opinion ; il faudrait aborder la question par le côté expérimental et rechercher si le sérum antidiphtérique peut, chez les animaux, provoquer des lésions rénales ou aggraver des altérations préexistantes.

Quant aux paralysies, elles sont encore bien fréquentes ; on peut espérer cependant que lorsque la sérothérapie sera appliquée de bonne heure, les toxines étant à ce moment moins abondantes et les éléments nerveux plus résistants, on verra diminuer les accidents. Il serait donc intéressant de faire une statistique pour rechercher s'il y a un rapport entre la fréquence des paralysies et l'intervention plus ou moins hâtive de la sérothérapie.

Nous avons essayé de résumer à grands traits les avantages du sérum antidiphtérique, laissant de côté les accidents qui peuvent lui être imputés et qui seront étudiés plus loin. Nous avons montré quelle était la conduite à tenir, selon nous, dans l'opportunité de l'injection. Reste la question du traitement concomitant.

On a accusé les lavages antiseptiques de la gorge, d'entraver l'action du sérum, et beaucoup de médecins rejettent aujourd'hui l'arrachement des fausses membranes. Il nous semble qu'il ne faut pas avoir, sur ces différentes questions, d'idées préconçues; mieux vaut se laisser guider par l'observation des malades. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que dans le traitement des angines diphtériques de l'adulte, nous avons obtenu d'excellents résultats en faisant faire des lavages à l'eau bouillie, ou des nettoyages avec du jus de citron ; enfin, dans certains cas, nous avons vu les injections concomitantes de pilocarpine favoriser manifestement l'action du sérum ; ces injections, qui sont si fort décriées, semblent cependant donner de bons résultats, à la condition qu'on surveille l'état du cœur et du rein; mais quand le cœur est fort et les urines non albumineuses, l'injection de 0 gr. 01 de nitrate de pilocarpine améliore rapidement l'état général et favorise aussi la chute des membranes; c'est un bon adjuvant de la sérothérapie, du moins dans quelques cas.

Malgré les résultats des statistiques, quelques médecins n'ont pas été convaincus et ont rapporté des chiffres qui

établissent que par différents procédés on obtient d'aussi bons effets que par la sérothérapie. Il est certain qu'il faut toujours tenir compte des variations que peut présenter la mortalité de la diphtérie, qui s'élève ou s'abaisse d'une façon périodique ; il faut se rappeler aussi que les statistiques actuelles ne sont pas, en tout point, comparables aux anciennes ; on compte comme diphtériques beaucoup d'angines bénignes qui, autrefois, recevaient une autre dénomination. Enfin, on a modifié et amélioré les services, on a entouré les malades de soins plus attentifs. Malgré ces diverses causes qui ont pu certainement contribuer à abaisser la mortalité, nous croyons que le doute n'est pas possible. Les résultats obtenus dans les divers pays, sont trop concordants pour qu'on puisse invoquer de simples coïncidences ; il faut considérer la sérothérapie antidiphtérique comme une des plus grandes conquêtes de la thérapeutique moderne.

Est-ce à dire cependant qu'il n'y ait plus rien à faire et que le traitement de la diphtérie soit achevée. Nullement. L'emploi des sérums constitue toujours une méthode grossière ; il conduit à injecter des substances nuisibles et, étant donnée la variabilité de composition des liquides organiques, la sérothérapie n'est pas suffisamment rigoureuse. Ce qu'il faut donc faire actuellement, c'est de chercher à isoler le principe actif ; quand on pourra l'avoir sous un petit volume, débarrassé des substances étrangères qui y sont mêlées, on aura fait faire un nouveau progrès à la sérothérapie.

Application du sérum antidiphtérique au traitement de l'ozène. — Belfanti et Della Vedora ayant admis, ce qui est loin d'être démontré, que l'ozène était due à un bacille analogue ou identique au bacille de la diphtérie, ont été conduits à essayer le sérum dans cette maladie. Trente-deux individus ont été soumis à la médication : il y eut seize guérisons et seize améliorations, dont quatre légères. Les auteurs ont dû faire en moyenne 30 injections de 10 cent. cubes chaque.

Ces tentatives ont été reprises par Bozzolo et par Gradenigo, mais les améliorations obtenues ont été légères et passagères, nullement supérieures à celles qu'on observe à la suite de tout traitement augmentant la sécrétion nasale ; c'est peut-être là tout le secret de la méthode, qui, en tout cas, peut ne pas être inoffensive, étant données les hautes doses de sérum qu'il faut injecter.

LÈPRE

Quelques tentatives sérothérapiques ont été faites contre la lèpre ; Carrasquilla prétend avoir amélioré notablement quinze malades au moyen d'un sérum dont la préparation n'est pas indiquée : d'après cet auteur, on observerait le retour de la sensibilité, la disparition des taches, des œdèmes et des tubercules, la cicatrisation des ulcérations, etc.

MORVE

Peu de recherches ont été faites sur la sérothérapie de la morve ; nous n'avons à citer que le travail de Chenot et Picq qui, sur dix animaux inoculés, en ont guéri sept en leur injectant du sérum de bovidés, c'est-à-dire d'une espèce naturellement réfractaire à la maladie.

PNEUMOCOCCIE

L'étude de la sérothérapie antipneumococcique a suscité un grand nombre de travaux dont on trouvera un bon exposé dans une revue de M. Mosny (1). Comme le fait remarquer cet auteur, on peut vacciner les animaux par quatre procédés différents : le premier, découvert accidentellement par A. Frænkel, employé systématiquement par Foa et Bordoni-Uffreduzzi, Emmerich et Fowitzky, consiste à injecter des dilutions de microbes virulents ; il semble que, pour réussir, il faille employer des cultures peu actives, car, d'après Foa et Scabia, les agents très virulents tuent les animaux ou ne leur font rien, c'est-à-dire ne les vaccinent pas.

Les cultures atténuées ont donné de bons résultats à Netter, Emmerich et Fowitzky, Foa et Scabia.

Généralement on se sert de cultures stérilisées par la filtration ou par l'adjonction d'un peu de chloroforme, mais il faut avoir soin de les chauffer à 60 ou 65° (2) ; sans cette précaution, le liquide est très toxique et rarement vaccinant ; on peut aussi, comme on le fait pour la diphtérie, modifier la toxine par le réactif iodo-ioduré ; on obtiendrait, dans ce cas, une immunité assez durable, qui pourrait persister pen-

(1) Mosny. — La vaccination et la guérison de l'infection pneumococcique expérimentale et de la pneumonie franche de l'homme, *Archives de méd. expér.*, 1893, p. 259.

(2) Foa e Scabia. — Sulla immunita e sulle terapie delle pneumonite. *Gazetta medica di Torino*, 1892, n° 13, 14, 15.

dant trois mois (Foa et Carbone) ; enfin, pour avoir de bons résultats, il faut faire servir à la vaccination des microbes ayant à peu près la même virulence que ceux contre lesquels on veut agir (1).

On peut encore immuniser les animaux en leur injectant la macération filtrée d'organes de lapins morts de septicémie pneumonique (2) ; enfin, mais ces dernières méthodes sont assez aléatoires, on peut employer des crachats, des exsudats stérilisés, du sérum sanguin ou de la sérosité des vésicatoires (Klemperer).

Quel qu'ait été le mode de vaccination, le sérum des animaux rendus réfractaires est profondément modifié ; mais les auteurs n'ont pu se mettre d'accord sur la nature de changements survenus ; Foa et Carbone, puis Klemperer, prétendent que le pneumocoque se développe aussi bien dans le sérum des animaux vaccinés que dans le sérum des normaux ; cette conclusion ne peut être acceptée sans réserves, car nous avons nettement constaté (3), et, sur ce point, Mosny et Issaeff ont confirmé et complété nos résultats, que le sérum des animaux vaccinés est bactéricide ; d'après Klemperer, il serait seulement antitoxique. Mais ce qui nous importe pour le moment c'est de rechercher son pouvoir thérapeutique.

Le sérum des animaux vaccinés contre le pneumocoque est devenu vaccinant. G. et F. Klemperer ont pu ainsi conférer une immunité encore manifeste 14 jours et même 4 semaines après l'injection ; deux à quatre gouttes, d'après Foa et Carbone, immunisent une souris ; on peut également prémunir le lapin ; mais il faut, pour réussir, recueillir du sang vers le cinquième jour après l'inoculation d'épreuve du lapin vacciné. On voit donc que les résultats sont assez aléatoires et assez difficiles à reproduire exactement.

L'action curative, découverte par Foa et Bonome (4), a été étudiée sur les animaux par un grand nombre d'auteurs, notamment par G. et F. Klemperer, Emmerich et Fowitzky,

(1) G. und F. Klemperer. — Versuche über Immunisirung und Heilung bei der pneumokokkeninfection, *Berliner Kl. Wochenschrift*, 1891, p. 833.

(2) Mosny. — Recherches exp. sur la vaccination contre l'infection pneumococcique et sur sa guérison, *Archives de méd. exp.*, 1892, p. 195.

(3) Roger. — Rôle du sérum dans l'atténuation des virus, *Revue générale des sciences*, 30 juin 1891.

(4) Foa et Bonome. — Sulla Intossicazioni preventive. *Archivio Italiano di clinica medica*. 1888.

Mosny, Foa, Carbone, Scabia, Arkharow, Janson ; ces auteurs se sont servis de sérum sanguin et d'une macération d'organes. G. et F. Klemperer ont employé une *antipneumotoxine* extraite des organes, par précipitation, au moyen de l'alcool absolu ou du sulfate d'ammoniaque.

Ces divers procédés ont donné des succès quelque peu variables. G. et F. Klemperer ont pu sauver les animaux en leur injectant dans les veines, 24 heures après l'inoculation sous-cutanée, 8 cc. de sérum ou d'antipneumotoxine ; le sérum, introduit sous la peau, restait souvent inefficace quand on l'administrait 6 à 12 heures après l'inoculation, presque constamment quand on y avait recours au bout de 24 heures. Foa et Carbone eurent des résultats moins favorables ; ils ne réussirent guère qu'en employant des cultures peu virulentes. Comme le dit Mosny, on peut presque toujours arrêter pendant les 24 premières heures une infection qui ne tue le témoin qu'en plus de 3 jours ; on ne peut jamais entraver une infection qui évolue en 24 heures.

Toutes les expériences que nous venons de rapporter ont été faites avec du sérum de lapins vaccinés. Or, en employant des animaux qui ne sont pas sensibles à l'action du pneumocoque, on n'obtient pas un sérum efficace. C'est ce que Foa et Scabia ont établi ; ils ont montré, par exemple, que le sérum de chien, même quand on avait renforcé la résistance de cet animal par des inoculations préventives, ne faisait que hâter la mort des lapins inoculés. Dans un travail plus récent, Foa et Carbone n'ont pas réussi à obtenir un sérum thérapeutique en prenant du sang à des chèvres auxquelles ils avaient injecté, en 4 mois, 1600 cent. cubes de cultures virulentes. Les auteurs en concluent que les animaux naturellement réfractaires ne fournissent pas de sérum actif, parce que leur immunité les empêche de réagir aux toxines ; ils n'ont, pour ainsi dire, aucun besoin de produire d'antitoxines.

Les maladies pneumococciques étant souvent bénignes chez l'homme, on conçoit qu'un sérum peu actif puisse rendre de grands services en thérapeutique ; il hâte une guérison vers laquelle tendaient déjà les forces naturelles de l'organisme.

G. et F. Klemperer firent les premières tentatives pratiques : après s'être injecté à eux-mêmes de 0,5 à 3 centimètres cubes de sérum de lapin vacciné, et avoir constaté

ainsi l'innocuité du liquide, ils en injectèrent de 6 à 10 centimètres cubes à des malades atteints de fièvre typhoïde : le résultat fut nul. Ils opérèrent alors sur six pneumoniques, et, avec 4 à 6 centimètres cubes de sérum, obtinrent l'abaissement de la température ; deux fois la maladie fut arrêtée aussitôt. Dans une autre série de 12 cas, G. Klemperer observa également des améliorations très marquées avec des doses variant de 5 à 10 centimètres cubes. Les faits ultérieurs publiés par Foa et Carbone, Foa et Scabia, Janson, ne sont pas moins encourageants. En réunissant les observations de ces différents auteurs, nous trouvons un total de 39 cas ; une seule fois (obs. de Janson) le résultat fut nul ; dans tous les autres cas, il y eut une amélioration très marquée : vingt et une fois, la crise se produisit le lendemain ou le surlendemain de l'intervention ; et, dans plusieurs cas, elle fut précoce, au 6e et même au 5e et au 4e jour. Il est bien difficile, dans les faits de ce genre, de ne pas admettre une action favorable du sérum.

Ce n'est pas seulement le sérum du lapin qui peut être thérapeutique, c'est également celui de l'homme ; dans des expériences inédites, mais dont les résultats se trouvent indiqués dans un mémoire de M. Bouchard, nous avons reconnu avec M. Charrin que «l'injection au lapin du sérum sanguin de l'homme pneumonique obtenu par saignée au moment de la défervescence ou 7 jours après, rend le lapin réfractaire à l'inoculation du pneumocoque et cela 4 jours et même 11 jours après l'injection du sérum» (1). Andeoud (2) a appliqué à l'homme ces résultats expérimentaux. Il injecta à deux malades du sérum provenant d'un pneumonique convalescent : dans le premier cas, deux injections amenèrent la crise au 6e jour ; dans le second, la maladie se termina au 5e jour, 15 heures après la première injection.

Enfin, tout récemment, dans son rapport au Congrès de Rome, Maragliano annonçait qu'il avait obtenu 39 résultats favorables par l'emploi du sérum d'animaux vaccinés ou de malades guéris.

Mais il faut bien se garder, dans les tentatives de ce genre, d'avoir recours à du sérum de chien. Nous avons déjà

(1) Bouchard. — Sur les prétendues vaccinations par le sang. *Revue de médecine*, janvier 1892, p. 15.

(2) Andeoud. — Sérothérapie dans la pneumonie. *Revue méd. de la Suisse romande*, février 1893.

vu que ce sérum loin d'entraver l'infection du lapin, la favorise; une observation de Foa et Scabia prouve qu'il en est de même chez l'homme; une injection de 2 à 3 centimètres cubes du sérum d'un chien, qui avait reçu auparavant des cultures virulentes de pneumocoques, détermina une aggration notable des phénomènes généraux, une augmentation de la fièvre et un retard manifeste de la guérison.

Si la pneumonie est une maladie qui, dans la plupart des cas, évolue naturellement vers la guérison, il est d'autres manifestations pneumococciques qui entraînent presque fatalement la mort; la méningite est du nombre. Voilà donc un sujet de recherches, qui serait fort important et permettrait de juger la valeur des sérums. Or, il existe déjà une observation, qui, pour être unique, n'en est pas moins encourageante.

Righi (3) a observé un enfant de sept ans présentant les symptômes typiques de la méningite aiguë; l'examen du sang y révéla la présence du pneumocoque. Au 5e jour, l'auteur injecta 1 cc. du sérum provenant d'un convalescent de méningite pneumococcique; les accidents s'améliorèrent et le malade guérit au 8e jour. Le sérum injecté était doué d'énergiques propriétés bactéricides et se montrait préservatif et curateur pour les souris et les lapins.

PROTÉOBACILLOSE. — PYOCYANOBACILLOSE

Le proteus vulgaris et le bacille pyocyanique ne jouent qu'un rôle assez restreint en pathologie humaine; le bacille pyocyanique n'est, le plus souvent, qu'un épiphyte, bien qu'il puisse parfois provoquer des infections généralisées, notamment chez l'enfant. Mais ce qui fait l'intérêt de ces deux microbes ce sont les nombreux travaux expérimentaux qu'a suscités leur étude.

Protéobacillose. — On sait depuis longtemps qu'il est possible de vacciner contre le proteus avec des matières solubles ou même avec des produits bien définis comme la neuridine. Or, dans un travail récent, M. de Nittis (1) a fait connaître un mode de vaccination par les cultures vivantes, et a

(1) Righi. — La sieroterapia nella meningite. *La Riforma medica*, 1894, III, p. 566.

(2) De Nittis. — Sérothérapie du Proteus vulgaris, *Société de Biologie*, 13 juin 1896.

réussi à obtenir un sérum actif. Il a montré que le cobaye supportait une injection intra-péritonéale de 3 à 3,5 cc. d'une culture donc 1,5 à 2 centimètres cubes, introduits par les veines, tuaient en 24 heures des lapins de 2 kilos. Le sérum des cobayes ainsi traités se montra très efficace : une dose de 2 centimètres cubes par kilo suffit à protéger des lapins contre des inoculations qui tuent les témoins en 24 heures.

Ces premiers résultats soulèvent d'autres problèmes dont M. de Nittis poursuit actuellement l'étude ; il sera, en effet, intéressant de savoir si le sérum est bactéricide ou antitoxique et de rechercher si la neuridine, qui vaccine contre le proteus, modifie le sérum comme les cultures vivantes.

Pyocyanobacillose. — La pyocyanobacillose ou maladie pyocyanique a servi à d'importantes recherches de sérothérapie. Au lendemain des travaux de Richet, Héricourt, Behring, des expériences furent entreprises par M. Bouchard (1) et conduisirent ce savant à formuler des conclusions dont plusieurs étaient absolument nouvelles.

Après avoir bien établi que le sang des animaux naturellement réfractaires a peu d'action thérapeutique et qu'il faut, pour avoir un sérum efficace, employer le sang des animaux vaccinés, M. Bouchard montra que le sérum est aussi actif et même plus actif que le sang défibriné ; pour établir que les effets étaient dus au sérum, c'est-à-dire aux matières solubles, et non à des éléments figurés, l'auteur eut soin de filtrer les liquides sur une bougie de porcelaine ; les résultats ne furent pas modifiés. Il étudia ensuite les urines des animaux ayant reçu du sang d'animaux vaccinés, et constata qu'elles ne conféraient pas l'immunité ; elles se comportaient donc autrement que les urines des animaux auxquels on a injecté des cultures stérilisées. Il y a, du reste, bien d'autres différences entre l'action du sérum et des matières vaccinantes : l'immunité conférée par le sérum est de courte durée ; elle existe encore au 18^{e} jour, mais a disparu au 22^{e} ; le sérum exerce une action protectrice immédiate, qui va en diminuant les jours suivants, tandis que les substances bactériennes affaiblissent d'abord la résistance, pour l'augmenter ensuite. On peut donc conclure que la substance active du sérum se détruit rapidement dans l'organisme de l'animal

(1) Bouchard. — Les prétendues vaccinations par le sang. *Revue de médecine*, janvier 1892.

auquel on a fait l'injection ; on peut conclure aussi que l'immunité produite par le sérum n'est pas due à une réaction de l'organisme, mais simplement à l'introduction d'une substance antibactérienne ; on peut, en effet, constater *in vitro* que le mélange de sérum vaccinant et de sérum normal devient assez fortement bactéricide. Enfin, une dernière distinction doit être établie entre les matières vaccinantes des cultures et celles du sérum ; les premières résistent à 115°, les secondes sont détruites entre 60 et 65°, en même temps que disparaît l'action bactéricide. On peut donc conclure, dit M. Bouchard, que la sérothérapie n'est pas une thérapeutique nouvelle : ce n'est qu'un nouveau mode de la thérapeutique antiseptique.

On nous saura gré d'avoir analysé avec détail l'important travail de M. Bouchard ; nous aurons, du reste, à y revenir encore quand nous étudierons le mode d'action des sérums.

STAPHYLOCOCCIE

C'est contre le staphylocoque qu'a été dirigée la première tentative expérimentale de sérothérapie. On sait que MM. Héricourt et Richet, dans une étude sur le staphylococcus poysepticus, qui n'est qu'une variété du staphylococcus albus, ont reconnu qu'on pouvait entraver l'infection chez le lapin en lui injectant du sang de chien ; le résultat était surtout manifeste quand on se servait de chiens guéris d'une inoculation préalable de staphylocoques.

La méthode qui consiste à employer du sérum d'animaux guéris d'une inoculation virulente est trop aléatoire pour pouvoir être généralisée. Aussi fallait-il chercher à pratiquer des vaccinations au moyen des procédés habituels, notamment avec des cultures stérilisées. Or, MM. Rodet et Courmont (1) ont découvert ce fait curieux que les produits solubles des staphylocoques, loin d'augmenter la résistance, la diminuent et prédisposent l'organisme à l'infection. Mais, continuant leurs recherches (2), ils ont pu, au moyen de l'alcool, extraire une substance capable de conférer aux

(1) Rodet et Courmont. — Etude sur les produits solubles favorisants sécrétés par le staphylocoque pyogène, *Société de Biologie*, 21 mars 1891.

(2) Rodet et Courmont. — De l'existence simultanée, dans les cultures du staphylocoque pyogène, d'une substance vaccinante et d'une substance prédisposante, *C. r. Acad. des Sciences*, 5 octobre 1891.

animaux une immunité assez marquée. M. Courmont (1) a reconnu ensuite que le sérum des animaux ainsi préparés n'est guère bactéricide ; il possède simplement le pouvoir de provoquer l'agglomération, sous forme de flocons, des microbes qu'on y sème. Mais si son action sur la végétation est peu considérable, le sérum possède le pouvoir d'atténuer les microbes, de leur faire perdre leur virulence. On conçoit quelle est l'importance pratique de ce résultat.

Ce n'est pas seulement en employant les substances solubles dans l'alcool qu'on peut vacciner les animaux. Viquerat (2) est arrivé au même résultat par un procédé emprunté à Behring. Dans le voisinage ou dans l'intérieur d'un abcès à staphylocoques, l'auteur injecte du trichlorure d'iode à 1 pour 2,000. Sous l'influence du traitement, l'abcès guérit rapidement, et son contenu se transforme en une sérosité qu'on filtre pour la débarrasser des microbes qu'elle pourrait encore renfermer. Ce liquide, comme le sérum sanguin des individus guéris, possède des propriétés préventives contre l'inoculation intra-veineuse de staphylocoques chez le lapin. Ayant obtenu ainsi un sérum d'un pouvoir préventif de 1/12500, l'auteur en a injecté de 10 à 65 cc. à divers malades ; il obtient ainsi une guérison rapide des furoncles, des panaris et même de l'ostéomyélite.

Il vaccina ensuite des animaux au moyen de cultures additionnées de trichlorure d'iode ; il recueillit ainsi, sur la chèvre, un sérum doué d'un pouvoir de 10,000 à 500.000. Injecté chez les malades, ce sérum provoqua au niveau de la lésion une réaction très vive ; puis, au bout de 15 ou 20 heures, les phénomènes rétrocédèrent et une amélioration notable se produisit.

Enfin, dans un travail récent, Kose (3) annonce qu'il a pu vacciner des animaux, notamment une chèvre, en lui injectant d'abord des cultures atténuées par la chaleur, puis des liquides de plus en plus virulents ; le sérum de cet animal, dépourvu de toute action bactéricide, a augmenté la résistance des lapins inoculés, mais ne les a pas sauvés ; ils

(1) Courmont. — Sur les propriétés bactéricides ou microbiophiles du sérum du lapin, *Archives de Physiologie*, 1895, p. 54.

(2) Viquerat. — Das Staphylokokkenheilserum, *Zeitschrift für Hygiene*, 1895, Bd. XVIII, p. 483.

(3) Kose. — Serum antistaphylococcium, *Casopis ceskych lékaru*, mars 1896 (Anal. : *Centralb. f. Bakter.*, 1896, XIX, p. 648).

mouraient seulement moins vite que les témoins ; il est vrai que la chèvre était encore insuffisamment immunisée.

STREPTOCOCCIE.

L'historique de la sérothérapie anti-streptococcique a été présentée d'une façon tellement erronée, sauf dans le travail de M. Bonnet (1), que nous tenons à rétablir la filiation des recherches en précisant les dates.

Comme toujours, il fallait pour préparer un sérum efficace, arriver à renforcer l'immunité des animaux. Plusieurs procédés ont été mis en usage avec des résultats assez variables. Nous pouvons grouper les tentatives de la façon suivante :

1° *Vaccination par cultures vivantes.* — Lingelsheim (2) qui employa de vieilles cultures chauffées à 63° pendant une heure, n'obtint que des résultats négatifs ; avec des cultures atténuées suivant le procédé de Behring, c'est-à-dire au moyen du trichlorure d'iode, il ne parvint à vacciner que deux souris sur douze.

BOSTON MEDICAL JUL 16 1914 LIBRARY

En opérant non plus sur des souris, mais sur des lapins, de Paolis (3) a rendu les animaux réfractaires, en leur injectant dans les veines des cultures non virulentes.

On peut arriver à conférer l'immunité aux animaux en faisant, au niveau des oreilles, des inoculations successives de cultures virulentes ; les réactions sont de moins en moins vives et finissent par ne plus donner lieu qu'à des abcès circonscrits (4).

2° *Vaccination par cultures stérilisées.* — De même que pour les autres infections, on peut conférer l'immunité contre la maladie streptococcique au moyen de produits solubles. On se heurte seulement à une petite difficulté : c'est que les cultures stérilisées renferment deux groupes de substances à action antagoniste ; les unes, en effet, diminuent la résistance ;

(1) Bonnet. — La sérumthérapie dans les affections streptococciques. *Gazette hebdomadaire*, 1895, p. 229.

(2) Lingelsheim. — Exp. Untersuchungen über morpholog., cultur., und pathog. Eigenshaften verschiedener Streptokokken. *Zeitsch. f. Hygiene*, Bd. X. Heft. II, 1891.

(3) De Paolis. — Sulla proprietà vaccinale dello streptococco dell' erisipela. *La Riforma medica*, 1889, n° 200.

(4) Roger. — Modifications du sérum à la suite de l'érysipèle. *Société de Biologie*, 25 octobre 1890.

les autres l'augmentent. Si l'on injecte aux animaux de 5 à 12 cc. d'une culture filtrée sur porcelaine, l'inoculation ultérieure du microbe vivant produira la mort beaucoup plus rapidement que si on n'était pas intervenu au préalable ; dans un cas, nous avons vu un animal succomber ainsi onze fois plus vite que le témoin. Il n'existe d'ailleurs aucune relation entre la quantité de matière toxique injectée et le degré de prédisposition créée par son injection.

Mais si on emploie des cultures stérilisées par la chaleur, les effets sont bien différents : des lapins qui reçoivent de 5 à 30 cc. du liquide ainsi obtenu et qui sont inoculés, de 4 à 30 jours plus tard, survivent alors que les témoins succombent en quelques jours (1).

Il faut remarquer cependant que ces résultats ne s'appliquent peut-être qu'aux lapins ou du moins qu'à certaines espèces animales. Il en est d'autres, au contraire, chez lesquelles les injections de cultures filtrées semblent augmenter la résistance ; c'est le cas des équidés. D'un autre côté, l'emploi des cultures stérilisées par la chaleur n'est pas sans présenter des dangers ; les cultures très virulentes, ou même les cultures peu actives où se sont développées certaines variétés de streptocoques, contiennent des substances nocives que la chaleur ne suffit pas à détruire ; dans ces conditions, leur injection détermine l'amaigrissement, parfois la cachexie ou la mort, et peut ne pas conférer l'immunité. On conçoit l'importance de ces remarques qui nous expliquent bien des faits contradictoires.

3° *Vaccination par procédés mixtes.* — Mironoff (2) a obtenu de bons résultats en combinant les procédés signalés jusqu'ici : il a employé successivement, chez un même animal, des cultures atténuées, des cultures stérilisées, des cultures virulentes à doses progressivement croissantes ; il est arrivé à obtenir des animaux supportant, sans réaction aucune, des quantités de culture virulente dix fois supérieures à celles qui sont fatales pour les non-vaccinés.

Quelle qu'ait été la méthode employée pour immuniser les

(1) Roger. — Action des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. *Ibid.*, 4 juillet 1891.

(2) Mironoff. — Immunisation des lapins contre le streptocoque. *Arch. de Médecine expér.*, 1893, p. 441.

animaux, le sérum des vaccinés acquiert des propriétés que nous avons essayé de mettre en évidence (1).

Nous avons reconnu qu'il ne s'oppose guère au développement des streptocoques, mais qu'il fait perdre aux microbes qui s'y développent leurs propriétés pathogènes ; il exerce sur eux une véritable atténuation. Réciproquement (2), si l'on opère avec du sérum d'animaux prédisposés à l'infection par des injections préalables de cultures stérilisées, on voit la virulence augmenter dans des proportions très notables.

Ces résultats n'ont pas été sans soulever de nombreuses objections ; nous avons essayé d'y répondre à plusieurs reprises et nous avons eu le plaisir de voir nos recherches pleinement confirmées par Denys et Leclef (3). Ces auteurs ont parfaitement établi que chez les lapins vaccinés contre le streptocoque, les leucocytes ne sont nullement modifiés ; si on les met en contact avec une culture dans du sérum normal, ils ne sont pas plus actifs que des leucocytes de lapins normaux ; mais si l'on prend une culture dans du sérum de vaccinés, qu'on y introduise des leucocytes de lapins, normaux ou vaccinés, ces cellules se trouvent en présence de microbes affaiblis par les humeurs atténuantes et ne tardent pas à en achever la destruction.

Le sérum ainsi modifié a-t-il acquis des propriétés thérapeutiques ?

C'est ce qui a été établi par nos expériences (4) et par celles de Mironoff (5) ; d'après ce savant, l'action du sérum est proportionnelle à la dose employée ; mais elle ne s'exerce pas sur les lésions locales. Gramakowsky (6) confirme les

(1) Roger. — Modifications du sérum à la suite de l'érysipèle. *Soc. de Biologie*, 25 octobre 1890.

(2) Roger. — Modification du sérum chez les animaux prédisposés à l'infection streptococcique. *Ibid.*, 30 juillet 1892.

(3) Denys et Leclef. — Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. *La Cellule*, T. XI, 1er fascicule.

(4) « Une nouvelle série d'expériences nous a permis de reconnaître que le sérum des animaux vaccinés possède effectivement des propriétés thérapeutiques ; si on en injecte dans les veines d'un lapin et si, en même temps, on inocule une culture virulente, on peut voir survivre l'animal ; mais c'est à la condition d'employer de fortes doses de sérum, 5 à 6 cc. au minimum » (Roger, Contribut. à l'étude expér. du streptocoque de l'érisypèle, *Revue de médecine*, 1892, p. 953).

(5) Mironoff. — *Locc. citato*, 1893.

(6) Gramakowsky. — Immunisation contre l'infection steptococcique, *Rous. Méd.*, 1894, p. 38 et 39 (Anal. *Presse méd.*, 1895, p. 157). — Immunisation des lapins contre le streptocoque et traitement des affections érysipélateuses par le sérum de sang d'animal vacciné, *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1895, p. 621.

bons effets du sérum. Enfin, à la suite de recherches extrêmement remarquables, Marmorek (1) est arrivé à préparer un sérum au moyen de cultures d'une virulence incroyable; pour tuer un lapin, il suffisait d'une dose de un cent. milliardième de centimètre cube (0,000.000.000.01). Les lapins auxquels on injecte le sérum, quelques heures avant l'inoculation, résistent à ce microbe; ceux qui sont inoculés d'abord et traités quelques heures après, survivent également.

Enfin, dans un travail récent, M. Parascandolo (2) annonce qu'il a vacciné des animaux contre le staphylocoque et le streptocoque ; il se sert des microbes très virulents qu'il cultive dans des bouillons sucrés; les cultures stérilisées par l'adjonction de 5 % de phénol, sont injectées à doses progressivement croissantes à des chiens, des lapins, des cobayes. Le sérum des animaux, ainsi préparé, neutralise *in vitro* les toxines et les microbes ; il réussit, comme préventif et curatif, chez les animaux auxquels on a inoculé ces pyogènes et provoqué soit un processus infectieux généralisé, comme la fièvre puerpérale ou les septicémies, soit un processus localisé, comme l'érysipèle.

Ce qui fait surtout l'intérêt de ces recherches, c'est que l'auteur a pu cultiver plusieurs pyogènes sur un même terrain et obtenir ainsi un sérum efficace contre des espèces qui sont souvent réunies.

On peut regretter que la partie expérimentale du travail de M. Parascandolo, soit précédé de considérations historiques ; l'auteur, se contentant de recherches bibliographiques incomplètes ou erronnées, s'est tellement trompé sur la chronologie des différents mémoires, qu'il en est arrivé à croire que les chercheurs qui l'ont précédé n'avaient fait que confirmer ses découvertes. Sa réclamation de priorité, basée sur un travail où il n'est question que de la vaccination contre les pyogènes (3), ne nous semble pas recevable; dans ce cas particulier, l'historique est facile à établir; d'ailleurs,

(1) Marmorek. — Sur le streptocoque, *Soc. de Biologie,* 23 février 1895. — Streptocoque et sérum antistreptococcique, *Annales de l'Institut Pasteur,* juillet 1893, p. 593.

(2) Parascandolo. — Esperimenti siero-terapici contro le infezione piogene e l'erisipela, *Lo Sperimentale,* Anno xliv, fasc. iv. 1895. — Exp. séro-thérapeutiques contre les infections par les microbes pyogènes et contre l'érysipèle, *Arch. de méd. exp.,* mai 1896, p. 320.

(3) Parascandolo. — Sull'immunità per lo streptococcus pyogenes e per lo staphylococcus pyogenes albus, *La Riforma medica,* 1894, iv, p. 843.

nous l'avons dit à maintes reprises, les questions de priorité ont trop peu d'intérêt pour qu'on les discute longtemps. Ce qui est plus important, c'est de voir différents expérimentateurs arriver séparément à des conclusions identiques : possibilité de vacciner les animaux contre le streptocoque ; possibilité de préparer un sérum efficace contre les infections streptococciques expérimentales.

Il était tout naturel, dès lors, d'essayer dans les maladies de l'homme le sérum antistreptococcique. La première tentative fut faite par Gramakowsky qui traita deux érysipèles ; le résultat fut peu encourageant, puisque l'un des deux malades succomba. Le 23 février 1895, nous rapportions à la Société de biologie, deux succès obtenus dans le service de M. Charrin (1) ; il s'agissait de femmes atteintes de fièvre puerpérale, dont l'une profondément infectée ; elles survécurent toutes deux Le mois suivant, nous signalions deux autres cas (2), et le jour même de notre deuxième communication, M. Marmorek (3) annonçait qu'il avait traité avec succès 46 malades atteints d'érysipèle. A partir de ce moment, les travaux allaient se succéder, tant en France qu'à l'étranger ; les résultats furent d'ailleurs assez variables et méritent d'être longuement discutés.

Pour faire de la sérothérapie sur l'homme, on a dû recourir aux animaux capables de fournir de grandes quantités de sang ; comme toujours, ce sont surtout les équidés qui ont été employés.

Nous inspirant de nos recherches sur les rongeurs, nous avons immunisé les animaux au moyen de cultures streptococciques stérilisées par la chaleur ; pour avoir un sérum efficace, il faut employer des doses élevées ; aussi, afin d'injecter moins de liquide, avons-nous eu le soin de réduire nos cultures au sixième de leur volume primitif ; on introduit, une fois par semaine, de 50 à 100 cent. cubes du liquide ainsi obtenu, soit 300 à 600 cent. cubes de la culture primitive ; au bout de 8 à 10 injections, on peut commencer à se servir du sérum ; mais, pour empêcher les propriétés thérapeutiques de s'affaiblir, on continue à faire, chaque semaine, une

(1) Charrin et Roger. — Essai d'application de la sérumthérapie au traitement de la fièvre puerpérale, *Société de Biologie*, 23 février 1895. p. 124.

(2) Charrin et Roger. — Application de la sérumthérapie au traitement de quelques affections streptococciques, *Ibid.*, 30 mars 1895, p. 226.

(3) Mamorek. — Le sérum antistreptococcique, *Ibid.*, 30 mars 1895, p. 230.

nouvelle injection de cultures stérilisées. Dans ces conditions, le sérum se maintient efficace, si on a le soin de ne pas pratiquer des saignées trop fréquentes ; les prises de sang doivent être espacées de deux mois environ, sinon l'action favorable diminue et même disparaît.

On peut arriver aussi à conférer l'immunité au moyen de toxines obtenues par filtration des cultures sur une bougie de porcelaine. C'est à ce procédé qu'a eu recours M. Vinay.

Enfin, Marmorek injecte dans les veines des doses progressivement croissantes de cultures vivantes de son streptocoque si virulent.

Toutes ces méthodes sont évidemment bonnes ; MM. Denys, Lelef et Marchand qui ont repris la question et ont préparé des sérums au moyen de cultures vivantes ou de toxines ont obtenu, dans les deux cas, des résultats très encourageants. Le seul point qu'il faudrait rechercher actuellement, c'est si les sérums sont plus efficaces quand ils ont été préparés par l'un ou l'autre de ces divers procédés, et s'ils sont tous également inoffensifs. Or on a vu le sérum préparé au moyen de cultures vivantes, provoquer, au point d'injection, des abcès et des plaques d'érysipèle. Le résultat tient à la persistance des streptocoques, comme nous avons pu nous en assurer dans un cas. Cet inconvénient n'est pas de nature à faire abandonner la méthode, mais il faut être prévenu de ce fait et prendre quelques précautions : attendre plus longtemps pour saigner les animaux ou filtrer le sérum sur une bougie de porcelaine.

Pour mettre en évidence l'action du sérum, on a pensé qu'il fallait traiter surtout les cas d'érysipèle. C'est ce qu'a fait M. Chantemesse. Cet auteur s'est servi du sérum de Marmorek ; il l'a essayé sur 501 malades et la mortalité a été de 2,59 pour 100. En examinant les faits de plus près, on peut les grouper en trois catégories : la première, où le sérum employé avait une force de 1 pour 7.000, mortalité : 1,68 pour 100 ; la deuxième, où le sérum n'est actif qu'à 1 pour 2.000, la mortalité s'élève à 6,54 pour 100, c'est-à-dire monte beaucoup plus haut qu'avec les traitements ordinaires ; enfin, avec un nouveau sérum à 1 pour 30.000, la mortalité tombe à 1,03 pour 100.

On a pu faire quelques objections à ces résultats. M. Bolognesi a fait remarquer que par les traitements les plus simples on arrive à des résultats aussi favorables ; dans

le service du regretté Juhel-Renoy, la mortalité n'a pas dépassé 3,5 pour 100, et, à certaines époques, elle est tombée à 1,21 et même à 0,9 pour 100. Nous avons présenté nous-même quelques remarques analogues (1). Dans le service dont nous avons été chargé à l'Hôtel-Dieu annexe, nous avons traité 597 érysipélateux ; si nous ajoutons 12 autres cas observés depuis, nous arrivons à un total de 609 malades ; or, nous avons eu 21 décès, ce qui fait une mortalité globale de 3,43 pour 100 ; si on retranche de ces chiffres 7 cas où la mort fut due à une infection surajoutée par le pneumocoque, la mortalité tombe à 2,29 pour 100, et l'analyse des observations établit, de plus, qu'avant 35 ans, un adulte bien constitué ne meurt jamais de streptococcémie ; passé cet âge, s'il succombe, c'est, le plus souvent, parce qu'il a une tare organique, particulièrement des lésions du foie.

Le sérum doit donc être réservé pour les cas graves, où il pourra rendre des services, pour les cas à rechute ou les formes prolongées, enfin pour l'érysipèle des nouveau-nés, bien que, dans ce dernier cas, il ne paraisse pas fort efficace. Peut-être, cependant, obtiendrait-on de meilleurs résultats en suivant le procédé indiqué par Denys, c'est-à-dire en injectant le sérum autour de la plaque érysipélateuse.

C'est surtout dans les septicémies chirurgicales et puerpérales que l'action du sérum mérite d'être étudiée.

La fièvre puerpérale est encore beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit habituellement. De 1884 à 1893, la statistique de la ville de Paris enregistre 3.000 décès dus à cette cause ; ce chiffre doit être encore au-dessous de la vérité, beaucoup de cas figurant sous d'autres rubriques.

Les résultats obtenus avec le traitement sérothérapique ont été fort disparates ; il était facile de le prévoir, car le plus souvent on est intervenu trop tardivement, ou bien on s'est attaqué à des infections mixtes, ou bien on a employé des doses insuffisantes de sérum.

A la suite des résultats que nous avons publiés, des faits fort encourageants ont été rapportés par MM. Josué et

(1) Roger. — Contribution à l'étude clinique de l'érysipèle, *Revue de Médecine*, novembre 1895 et mars 1896.

Hermary (1), Jacquot (2), Marmorek, Chrobak, Vinoy (3), Denys et Leclef (4). Par contre, à la Société obstétricale de France (avril 1896), la plupart des accoucheurs ont relaté des observations assez décevantes. M. Charpentier avait encore une mortalité de 35 pour 100, MM. Bar et Tissier de 50 pour 100. Avant de se faire une opinion sur ces faits, il faudra attendre la publication détaillée des observations, car chez les malades que nous avons suivis nous-même, les résultats ont été bien meilleurs.

Notre statistique, qui a incontestablement le défaut d'être trop restreinte, comprend 12 cas de fièvre puerpérale, qui peuvent se diviser en deux groupes : ceux où le traitement a été insuffisant, c'est-à-dire où l'on a injecté de trop faibles quantités de sérum ; deux malades rentrent dans cette catégorie, l'une d'elles est morte. Dans les dix autres cas, le traitement, commencé parfois tardivement, a donné neuf guérisons et une seule mort. Sans doute, parmi ces malades, plusieurs auraient certainement guéri sans sérum, mais il en est quelques-unes chez lesquelles les phénomènes présentaient une gravité extrême ; une, entre autres, où un maître incontesté, M. Pinard, appelé auprès de la malade, avait jugé la situation désespérée. Seulement, pour obtenir des effets thérapeutiques, il faut employer des doses considérables de sérum : introduire 60 cc. par jour, 30 le matin et 30 le soir. Dans un cas, nous avons injecté sans inconvénient 300 cc. en 4 jours ; la malade, qui était dans le coma au moment de l'intervention, guérit et fut revue par nous dix mois plus tard ; elle n'avait présenté aucun trouble à la suite de ce traitement intensif.

Les effets du sérum se font sentir sur les lésions locales et sur l'état général des malades.

Localement, la plaie vulvaire se modifie : elle se déterge et prend un bon aspect ; dans un cas où des fausses membranes tapissaient la vulve et le vagin, on vit ces exsudats, qui adhéraient d'une façon intime, se détacher facilement,

(1) Josué et Hermary. — Un cas de septicémie puerpérale traité par le sérum antistreptococcique, *Soc. de Biologie*, 4 mai 1895.

(2) Jacquot. — Note sur un cas de septicémie puerpérale traitée au moyen du sérum antistreptococcique, *Ibid.*, 11 mai 1895.

(3) Vinoy. — Traitement de la septicémie puerpérale par le sérum antistreptococcique, *Lyon médical*, 1896, p. 109.

(4) Denys et Leclef. — Sur le sérum antistreptococcique (Rapport de Rommelaëre), *Acad. de Méd. de Belgique*, 28 décembre 1895.

absolument comme lorsqu'on a injecté du sérum antidiphtérique dans les angines.

En même temps, l'état général s'améliore ; les malades éprouvent un sentiment de bien-être ; la peau devient moite. Les modifications de la température sont assez variables ; dans quelques cas, la fièvre n'a pas été influencée ; ailleurs, elle s'est abaissée progressivement ou brusquement. Le cas le plus curieux sous ce rapport est celui qu'a publié M. Jacquot : la malade, tous les soirs, avait un accès fébrile avec température de 40 ° ; on injecte le sérum et, le soir de ce jour-là, la température baisse ; mais c'est le lendemain matin qu'elle s'élève à 40 ° ; il y avait eu, en quelque sorte, un éloignement de l'accès qui s'est produit 12 heures plus tard ; on injecta alors le sérum et, le soir, la fièvre avait cessé.

Dans un autre cas, le traitement avait été interrompu trop tôt ; la température qui avait cédé à une première injection, reprit le lendemain ; le processus n'était donc qu'entravé ; il faut des injections multiples pour amener l'arrêt définitif des accidents.

Enfin, chez toutes les malades qui ont guéri, la convalescence, d'ordinaire si longue à la suite de la fièvre puerpérale, fut remarquablement courte.

Nous croyons pouvoir conclure, de nos observations personnelles, que le sérum antistreptococcique est un adjuvant utile dans le traitement de la fièvre puerpérale. Seulement nous ne croyons pas qu'il faille s'en servir à l'exclusion de tout autre moyen thérapeutique ; nous n'admettons même pas cette façon d'agir dans la diphtérie, où elle est cependant beaucoup plus justifiée. Nous pensons donc qu'on devra utiliser tous les moyens de traitement, et suivant les cas, suivant les indications, on emploiera le curettage qui pourra ramener des débris placentaires souvent remplis des microbes les plus divers, les lavages intra-utérins, l'antiseptie gastro-intestinale, et surtout la balnéation froide. Les observations recueillies dans ces conditions seront sans doute moins démonstratives et plus complexes ; mais ce que nous devons chercher, ce n'est pas d'établir l'efficacité d'une méthode, au risque de laisser périr les malades ; nous n'avons pas le droit de faire de pareilles expériences : nous devons faire profiter ceux que nous soignons de tous les moyens thérapeutiques qui sont à notre disposition.

Seulement, pour obtenir des effets avec le sérum, il ne

faut pas attendre le dernier moment; intervenir dès le début des accidents, injecter de hautes doses, combiner la sérothérapie avec les autres méthodes de traitement, voilà, selon nous, la ligne de conduite en face d'une fièvre puerpérale, ou plutôt en face d'une accouchée qui fait de la fièvre.

Il va sans dire que, même dans ces conditions, on ne sauvera pas toutes les malades, et cela pour plusieurs raisons : l'une des principales, c'est que la fièvre puerpérale relève souvent d'une association bactérienne. Outre le streptocoque, on peut trouver le staphylocoque, le pneumocoque, le pneumobacille, le bacille du colon, le vibrion septique, etc.

Cependant le sérum semble efficace au moins sur l'un de ces microbes, sur le pneumobacille. Nous avons observé trois faits de ce genre.

L'un d'eux se rapporte à une femme atteinte de fièvre puerpérale très grave ; les accidents cédèrent rapidement après deux injections de sérum, de 30 cent. cubes chaque ; l'examen des lochies ne nous révéla que le pneumobacille.

Le deuxième cas se rapporte à une puerpérale, dans les lochies de laquelle on trouva du streptocoque et du pneumobacille ; une seule injection suffit à faire disparaître les manifestations inquiétantes.

Le dernier fait concerne une femme atteinte de salpingite suppurée, à laquelle on pratiqua la laparotomie et on extirpa les trompes ; pendant l'opération, l'abcès tubaire se rompit et le pus se répandit dans le péritoine ; les phénomènes septicémiques se développèrent et, le surlendemain, la malade étant dans un état très grave, on lui injecta du sérum antistreptococcique ; en quatre jours, les manifestations rétrocédèrent. L'examen du pus n'avait montré que du pneumobacille.

Les cultures provenant de ce dernier cas étaient très virulentes ; 1 cent. cub., injecté dans les veines, amenait la mort des lapins en 24 ou 36 heures ; or 4 à 5 cent. cubes de sérum anti-steptococcique injectés en même temps qu'on pratiquait l'inoculation, suffisaient à sauver les animaux. Sans doute, la dose peut paraître encore élevée ; mais ce résultat expérimental cadre parfaitement avec les observations cliniques. Il ne faudrait pas conclure cependant que le sérum antistreptococcique soit efficace contre le pneumobacille : il l'était contre ces échantillons, et même, dans les trois cas, il a agi beaucoup plus rapidement et plus énergiquement que lorsque nous l'avons employé dans les infections à streptocoques.

Notre dernière observation nous conduit a dire un mot de l'emploi du sérum dans les septicémies chirurgicales. Les règles sont d'ailleurs les mêmes que pour la fièvre puerpérale. Les résultats que nous avons obtenus ont été fort bons : le sérum a été essayé dans trois cas, et les trois malades ont guéri. M. Marmorek a obtenu également des succès dans les mêmes conditions.

On n'a pas encore étudié le sérum dans les cas de plegmon diffus ou de suppuration streptococcique ; il est peu probable qu'il doive se montrer efficace. Nous n'avons aussi que peu de renseignements sur son rôle dans les bronchopneumonies. Quelques tentatives ont été faites dans la scarlatine par Marmorek, Josias, Baginsky. Les résultats ont été assez incertains, ce qui n'est pas fait pour nous étonner, car on ne sait au juste quel est le rôle joué par le streptocoque dans les manifestations scarlatineuses, même dans l'angine.

Enfin, dans une maladie streptococcique du cheval, désignée sous le nom d'anasarque, Lignières a obtenu, avec le sérum de Marmorek, des résultats fort brillants.

Si nous avons insisté, un peu trop longuement peut-être, sur la sérothérapie antistreptococcique, c'est à cause des travaux qu'a suscités la question et de l'avenir qui semble réservé à la méthode. Sans doute, les résultats ne sont pas encore parfaits ; ils deviendront meilleurs quand on aura des sérums plus actifs et surtout quand on commencera le traitement dès le début des manifestations morbides. Nous avons montré, en parlant de la diphtérie, combien les résultats variaient, suivant le moment de l'intervention ; nous allons voir que si l'on réussit rarement dans le tétanos, c'est qu'au moment où les accidents éclatent, l'imprégnation de l'organisme est trop profonde. Pourquoi donc attendre, en matière de fièvre puerpérale, pourquoi laisser l'infection progresser et ne pas intervenir en temps utile ? Nous concevons parfaitement que les méthodes nouvelles inspirent une certaine appréhension. Mais de quel droit, en cas de décès, incriminer un traitement qu'on a fait intervenir, alors qu'on avait épuisé tous les moyens ? Le sérum antistreptococcique n'agira que si on l'emploie de bonne heure. Encore est-il qu'il ne réussira pas toujours, d'abord à cause des infections mixtes, ensuite parce que le sérum ne semble pas efficace contre tous les streptocoques ; un animal vacciné contre une variété peut

fournir un sérum inactif contre des variétés différentes ; c'est un point que M. Méry a bien mis en évidence (1). Il serait donc bon, dans l'immunisation des animaux, d'employer des cultures de provenances diverses. Enfin, dans l'infection puerpérale, il y a à faire la part des microbes vivants et des toxines microbiennes. Or, nous savons par de nombreux exemples, notamment par l'étude du choléra, que, suivant les procédés de vaccination, les animaux fournissent des sérums bactéricides ou antitoxiques, c'est-à-dire agissant sur les microbes vivants ou sur leurs produits de sécrétion. Il faudra dorénavant tenir grand compte de cette remarque et s'efforcer de préparer des sérums doués de la double propriété ; l'antitoxine combattra l'action des matières nocives déjà répandues dans l'organisme ; la substance antibactérienne entravera le développement ultérieur des éléments figurés. C'est ainsi qu'on arrivera à des résultats certains ; voilà, selon nous, la voie où devraient actuellement s'engager les bactériologues.

TÉTANOS

Le sérum antitétanique est encore l'œuvre de Behring et Kitasato (2). Ces auteurs ont découvert le moyen de vacciner contre le microbe ; ils y ont réussi avec des toxines traitées par le trichlorure d'iode, ou des cultures faites dans du bouillon de thymus. On est arrivé plus tard à obtenir l'immunité par d'autres procédés ; Vaillard s'est servi de cultures filtrées et atténuées par un chauffage à 60,55 et 50° ; Roux et Vaillard ont employé, comme pour la diphtérie, un mélange avec de l'eau iodée.

Le sérum des animaux vaccinés a été étudié d'abord par Behring et Kitasato qui ont reconnu qu'il avait la même propriété que le sérum antidiphtérique ; il neutralise les poisons, il est antitoxique. Ce résultat conduisait immédiatement à des recherches thérapeutiques, puisque le tétanos est, comme on sait, une des maladies infectieuses où l'intoxication joue le plus grand rôle ; le microbe reste localisé en un point et ce sont exclusivement ses produits solubles

(1) Méry. — Sur une variété de streptocoque réfractaire à l'action du sérum de Marmorek. *Soc. de Biologie,* 18 août 1896.

(2) Behring und Kitasato. — Ueber der Zustandekommen der Diphterie Immunität und der Tetanus Immunität bei Thieren. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1890.

qui agissent. Les résultats obtenus par Behring et Kitasato semblèrent d'abord assez encourageants : ces auteurs affirmèrent que le sérum antitétanique préserve du tétanos l'animal auquel on l'injecte et peut même guérir la maladie confirmée ; ils prétendirent qu'on pouvait sauver une souris présentant déjà les contractures caractéristiques. Cependant, ces expériences reprises par Tizzoni et Cattani (1), par Vaillard (2) puis par Kitasato lui-même, ne donnèrent que des résultats négatifs au point de vue thérapeutique ; bientôt Roux et Vaillard (3) montrèrent que le sérum, injecté avant l'inoculation, préserve les animaux ; introduit en même temps que la toxine ou peu de temps après, il atténue les accidents et permet seulement un tétanos local ; enfin, il reste absolument inefficace quand on l'injecte à des animaux présentant déjà des contractures.

Ce dernier résultat soulève une question théorique d'un haut intérêt : l'inefficacité du sérum ne se comprend pas bien, si l'on admet que l'antitoxine neutralise la toxine ; mais, si l'on suppose, et c'est la théorie qui tend à prévaloir, que les antitoxines agissent en augmentant la résistance des éléments anatomiques, peut-être en empêchant leur imprégnation, on conçoit que l'injection de sérum ne puisse arrêter l'évolution des accidents.

Sahli va même plus loin : il pense que les toxines sont souvent éliminées quand les accidents éclatent ; seulement, elle ont laissé dans le système nerveux des altérations qui suivent une marche indépendante ; le sérum n'agit pas plus sur ces lésions que n'agit le salicylate sur l'endocardite rhumatismale.

L'explication de Sahli se rapproche un peu de celle qu'ont donnée Courmont et Doyon (4) ; on connaît leur importante conception du tétanos ; les accidents ne résulteraient pas d'une action exercée sur les cellules nerveuses par le poison bacillaire ; les phénomènes seraient plus conplexes ; la toxine provoquerait dans l'organisme la formation d'un

(1) Tizzoni et Cattani. — Sur la manière de conférer à certains animaux, l'immunité contre le tétanos. *Arch. italiennes de biologie.* Mars 1891.

(2) Vaillard. — Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanos. *Soc. de Biologie.* 1891.

(3) Roux et Vaillard. — Contribution à l'étude du tétanos. *Annales de l'Institut Pasteur.* Février 1893, p. 65.

(4) Courmont et Doyon. — Quelques considérations théoriques sur la sérothérapie du tétanos. *Archives de Physiologie,* 1896, p. 267.

poison autogène convulsivant ; le sérum serait capable d'empêcher la réaction des cellules et, par suite, la formation du poison ; mais il serait évidemment tout à fait inefficace quand le poison est formé et que les convulsions ont éclaté.

Ces résultats expérimentaux, quelle que soit l'explication qu'on adopte, ne sont guère encourageants pour le thérapeute. On a cité, il est vrai, un grand nombre de cas où le sérum semble avoir réussi ; mais il faut se rappeler que la maladie guérit assez souvent, dans la moitié des cas environ ; or, la plupart des observations favorables relatées par les auteurs, notamment par les médecins italiens qui ont poursuivi de nombreuses recherches sur ce sujet, se rapportent à des cas de tétanos local ou de tétanos chronique ; ce sont ceux justement dont le pronostic est le moins sombre. Nous ne nous arrêterons pas à discuter longuement les observations, M. Haushalter s'étant réservé de traiter avec tous les détails nécessaires, la sérothérapie antitétanique. Retenons seulement que le sérum semble inoffensif, car on peut, sans inconvénient, prolonger, pendant 3 et 4 jours, des doses quotidiennes de 100 gr. Cette innocuité a conduit à modifier la méthode et à préconiser le sérum non pour combattre la maladie, mais pour la prévenir.

M. Nocard a insisté sur les résultats qu'on pouvait obtenir ainsi en médecine vétérinaire. Quelques chirurgiens ont fait des essais analogues sur l'homme. La seule question à résoudre est de savoir dans quels cas il faut intervenir : ce sera évidemment quand une plaie est souillée par de la terre, qu'on a lieu de croire riche en éléments tétanigènes, quand il existe des épidémies et surtout dans les contrées où le tétanos est endémique. Telles sont, pour le moment, les rares indications de la sérothérapie, qui fournit des armes pour protéger contre le développement du tétanos, mais semble inefficace contre la maladie déclarée.

TUBERCULOSE

MM. Richet et Héricourt (1) ont fait les premiers essais de sérothérapie antituberculeuse en injectant du sang de chien dans le péritoine de lapins inoculés avec des cultures de

(1) Héricourt et Richet. — Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Soc. de Biologie*, 2 mars 1889. Nombreuses notes dans les C. R. de la même société depuis 1889.

tuberculose aviaire ou bovine : la quantité de sang tranfusé variait de 16 à 41 grammes ; la mortalité des témoins fut de 55 pour 100; la mortalité des transfusés de 17 pour 100.

Bientôt, Bertin et Picq (1) firent des tentatives analogues, avec du sang de chèvre, animal réputé réfractaire à la tuberculose; ils réussirent, en employant 2 gr. 5 par kilo, à entraver ou arrêter le développement de la maladie.

On ne tarda pas à appliquer ces résultats à la clinique. Bertin et Picq (2), Bernheim (3), Lépine(4) se servirent du sang de chèvre qu'ils injectèrent sous la peau ou dans les veines : Héricourt et Richet (5), Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire (6) pratiquèrent des injections sous-cutanées de sang de chien et firent ingérer aux malades des confitures préparées avec le sang; on obtint ainsi un certain nombre de résultats qui parurent encourageants. Feulard (7) observa une amélioration de l'état général des lupiques auxquels il injectait du sérum de chien et, dans trois cas, il obtint la régression de lésions locales. Enfin M. Pinard (8) se trouva bien de l'emploi du sang de chien chez les enfants issus de parents tuberculeux.

Malgré quelques résultats encourageants, l'usage du sang des animaux normaux ne devait pas conduire à une méthode définitive. Presque jamais le sérum des êtres naturellement réfractaires n'a de véritable pouvoir curateur; c'est que l'immunité naturelle est toujours contingente et qu'elle est loin

(1) Bertin et Picq. — Sur l'influence de la transfusion du sang de chévre sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. *Académie de médecine,* 15 septembre 1890.

(2) Bertin et Picq, — De la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose. *Société de Biologie,* 29 décembre 1899. Traitement de la phtisie pulmonaire par les injections du sang de chèvre. *Congrès pour l'étude de la tuberculose,* 1891, p. 418.

(3) Bernheim. — Injections sous-cutanées de sérum de sang de chèvre. *Ibid.*, p. 430.

(4) Lépine. — Sur l'application à l'homme de la méthode de traitement de la tuberculose de Richet et Héricourt. *Semaine médicale,* 21 janvier 1891.

(5) Héricourt et Richet. — Technique des procédés pour obtenir du sérum pur d'un chien et innocuité des injections de ce liquide chez l'homme. *Soc. de Biologie,* 17 janvier 1891.

(6) Héricourt, Langlois et Saint-Hilaire. — Effets thérapeutiques des injections de sérum de chien (hémocyne) chez l'homme dans le cours de la tuberculose. *Ibid.*, 24 janvier 1891.

(7) Feulard. — Sur la valeur thérapeutique du sérum de chien. *Soc. franç. de dermatologie et syphilographie,* juillet 1891.

(8) Pinard. — Documents pour servir à l'histoire des injections de sérum de chien pratiquées chez les nouveau-nés issus de tuberculeuses, *Annales de gynécologie,* nov. 1891.

d'être absolue. En matière de tuberculose, cette loi est d'autant plus exacte que nous ne connaissons pas un seul mammifère qui soit vraiment doué d'une résistence notable. Le chien, contrairement à ce qu'on avait cru autrefois, contracte facilement la tuberculose, même dans les conditions habituelles de la vie; il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir l'important ouvrage de Cadiot (1). Si la chèvre a paru rarement tuberculeuse, c'est simplement parce que la pathologie de cet animal a été mal étudiée et parce que les chances de contagion, étant donné son genre de vie, sont minimes. Mais il est très facile de tuberculiser expérimentalement les caprins (2).

Les seuls animaux qui possèdent une véritable résistance contre la tuberculose humaine, sont les gallinacés; encore l'immunité n'est-elle pas absolue, puisqu'on réussit à leur transmettre l'infection dans un dixième des cas environ (3). Or, malgré leur résistance indéniable, ces animaux ne peuvent servir au point de vue sérothérapique; les recherches de Foa établissent que leur sang n'entrave nullement l'évolution de la tuberculose chez les rongeurs.

Les extraits d'organes ne sont pas plus actifs que les sérums. Silvestrini et Baduel n'ont obtenu aucun résultat en traitant des cobayes avec des extraits d'organes de chèvre. Nous avons fait avec M. Cadiot, quelques tentatives qui n'ont pas été meilleures : ayant remarqué que la rate n'est presque jamais envahie par la tuberculose, chez le chien, nous avons injecté à des cobayes, un liquide préparé avec cet organe; les résultats ont été nuls, souvent même les animaux traités ont succombé avant les témoins.

Ainsi, de même que pour les autres maladies infectieuses, le sérum ou les extraits d'organes d'animaux ayant une certaine résistance innée semblent dépourvus de tout pouvoir thérapeutique. Malheureusement les méthodes qui réussissent dans les autres maladies, ont constamment échoué dans la tuberculose. Si l'on n'est pas encore parvenu à préparer un sérum antituberculeux vraiment actif, c'est parce qu'on n'a

(1) Cadiot. — Tuberculose du chien. 1 vol., Paris 1892.

(2) Cadiot, Gilbert et Roger. — Tuberculose expérimentale de la chèvre, *Congrès pour l'étude de la tuberculose,* juillet 1893.

(3) Cadiot, Gilbert et Roger. — Contribution à l'étude de la tuberculose aviaire, *Congrès pour l'étude de la tuberculose,* 28 juillet 1891. — Inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux gallinacés. *Société de Biologie,* 7 décembre 1895.

pas trouvé le moyen de vacciner sûrement les animaux. Toutes les tentatives dirigées dans ce sens, ont été peu encourageantes.

MM. Grancher et Ledoux-Lebard n'ont pu produire l'immunité en injectannt des doses croissante de bacilles vivants. Reprenant la question avec M. H. Martin, M. Grancher inocula des cultures aviaires affaiblies par le vieillissement, puis arriva progressivement à injecter des cultures actives tuant les lapins témoins en 2 ou 3 semaines ; les auteurs obtinrent ainsi une augmentation marquée de la résistance ; mais les animaux n'en succombèrent pas moins au bout d'un certain temps, par suite de paraplégie, de dégénérescences viscérales, etc. Nous avions espéré aussi que les animaux qui avaient résisté à une inoculation de tuberculose aviaire auraient acquis une certaine résistance contre la tuberculose humaine. L'expérience a été faite sur des cobayes, mais n'a pas confirmé cette induction (1). Peut-être cependant avions-nous opéré sur des animaux trop sensibles. En effet, MM. Héricourt et Richet (2), en injectant du virus aviaire, sont arrivés à augmenter la résistance du chien au point de le rendre insensible au virus humain. Mais M. Straus qui a repris cette importante question n'a pas obtenu les mêmes résultats : les chiens traités au préalable par le virus aviaire succombèrent rapidement quand on leur injecta ensuite des bacilles humains.

Les tentatives qui ont été faites avec des cultures stérilisées ou des produits solubles ont conduit à des résultats encore plus disparates (3).

Daremberg, avec des cultures stérilisées à 115°, Courmont et Dor avec des cultures filtrées sur porcelaine, purent augmenter plus ou moins notablement la résistance des lapins. Par contre, Grancher et H. Martin obtinrent des résultats diamétralement opposés : les animaux préparés devinrent plus sensibles au virus vivant.

Mais c'est surtout avec la tuberculine que l'on a poursuivi des expériences. Koch prétendait que ce produit confé-

(1) Gilbert et Roger. — Inoculation de la tuberculose aviaire au cobaye. *Société de Biologie*, 25 juillet 1891.

(2) Héricourt et Richet. — De la vaccination contre la tuberculose humaine par la tuberculose aviaire. *Etudes exp. et cliniques sur la tuberculose, publiées par Verneuil*, 1892, p. 365.

(3) Straus. — La tuberculose et son bacille, Paris, 1895, p. 797.

rait l'immunité; mais cette assertion a été ruinée par les travaux de Jaccoud, Pfuhl, Arloing, Rodet et Courmont, etc.

Ces recherches préliminaires ne semblent pas de nature à fournir une base sérieuse à la sérothérapie. Cependant, un grand nombre de tentatives ont été poursuivies ; les procédés employés ont été fort nombreux, mais ils peuvent facilement se ramener à trois : 1° emploi de cultures vivantes; 2° emploi de cultures stérilisées; 3° méthode mixte, mettant à profit les produits solubles et les cultures vivantes.

1° Sérum provenant d'animaux traités avec des cultures vivantes. — Ce procédé a été diversement utilisé. Nous pouvons d'abord admettre deux méthodes différentes, suivant qu'on a eu recours à la tuberculose aviaire ou à la tuberculose humaine.

a) *Tuberculose aviaire.* — MM. Héricourt et Richet ayant obtenu une immunité relative chez les chiens qui avaient reçu de la tuberculose aviaire, furent tout naturellement conduits à étudier l'action thérapeutique de leurs humeurs. Ils se servirent de la sérosité qu'on obtient en inoculant sous la peau, de la tuberculose aviaire chez le chien ; ce liquide, auquel les auteurs donnent le nom de *phymoserum* (1), débarrassé des leucocytes qui s'y trouvent, se montre doué de propriétés vaccinantes très nettes pour le lapin.

Mais les auteurs semblent avoir renoncé à cette méthode pour préparer un *néosérum* avec des animaux inoculés de tuberculose humaine.

b) *Tuberculose humaine.* — Le procédé de MM. Héricourt et Richet consiste à inoculer des animaux peu sensibles, âne ou chien, avec de la tuberculose humaine. Dans une première série d'expériences (2), le sérum fut fourni par un âne ayant reçu, un mois auparavant, une injection de tuberculose humaine virulente ; et tandis que tous les cobayes témoins étaient morts au bout de deux mois, sur quatre cobayes traités, deux étaient encore vivants au bout de 71 jours. Dans une autre note (3), les auteurs annoncent qu'ils ont

(1) Héricourt et Richet. — *Etudes expér. et cliniques sur la tuberculose.* 1891, p. 139.

(2) Héricourt et Richet. — Expériences sur la sérothérapie dans la tuberculose. *Société de Biologie* 12 janvier 1895, p. 13.

(3) Héricourt et Richet. — A propos de la sérothérapie dans la tuberculose *Ibid.* p. 15.

inoculé des chiens avec des bacilles tuberculeux, préalablement débarrassés de la tuberculine par le lavage ; les inoculations furent faites dans les veines et les animaux furent saignés au bout de dix jours ; le sérum servit à traiter une femme de 34 ans, chez laquelle on observa une amélioration très manifeste.

Quelques mois plus tard, MM. Redon et Chenot (1) annonçaient qu'on peut entraver la tuberculose des lapins et des cobayes en leur injectant du sérum provenant d'ânes ou de mulets inoculés au préalable avec de la tuberculose et n'ayant présenté aucune lésion à la suite de cette opération. Les résultats furent encore meilleurs en employant le sérum d'équidés traités d'abord par le tannin puis par du virus tuberculeux actif ; « dans ce dernier sérum, l'action antituberculeuse est doublée d'une action antiseptique capable d'entraver le développement des agents de la putréfaction et de la suppuration, associations microbiennes qui compliquent et aggravent si souvent l'évolution de la tuberculose ».

Voilà évidemment des résultats fort intéressants ; mais on peut regretter que les auteurs n'aient pas publié leurs recherches avec plus de détails. Nous ne pouvons nous empêcher, en effet, de faire quelques remarques.

Le chien, l'âne, le mulet ou le cheval sont loin de présenter une résistance naturelle aussi marquée qu'on le croit généralement. Avec MM. Cadiot et Gilbert, nous avons, par injection intra-veineuse, tuberculisé des équidés, et M. Straus a réussi, par le même procédé, à tuberculiser le chien. L'inoculation sous cutanée n'est pas plus certaine ; nous l'avons vue provoquer chez les équidés des lésions locales, souvent fort étendues ; dans d'autres cas, nous avons observé une tuberculose viscérale, discrète il est vrai, mais indéniable. Il nous faut reconnaître cependant que certains animaux résistent à ces inoculations ; mais c'est là, en quelque sorte, un résultat absolument livré au hasard. Or, dans les cas indéterminés, où des chiens et des chèvres ont supporté des inoculations virulentes, dans ceux où les animaux de ces mêmes espèces n'avaient eu que des lésions fort discrètes, Silvestrini (2) n'obtint aucun effet notable en traitant avec

(1) Redon et Chenot. — Sérothérapie de la tuberculose. *Ibid.* 29 juin 1895, p. 493.

(2) Silvestrini. — Contributi agli studi della sieroterapia nell' infezione tubercolare. *Acad. medico-fisica Fiorentina.* 12 février 1896.

leur sérum des cobayes tuberculeux. Nous avons essayé, sans plus de succès, le sérum provenant d'un âne, qui présentait, à la suite d'une inoculation de tuberculose humaine, une volumineuse lésion locale ; les cobayes qui reçurent le sérum succombèrent même plus vite que les témoins (exp. inédites, faites avec M. Cadiot).

Cependant, Broca et Charrin (1) ont obtenu chez l'homme des résultats encourageants. Le sérum employé provenait de chiens porteurs d'une lésion tuberculeuse locale ; les injections, faites à des malades atteints de lupus ou d'ulcérations fongueuses consécutives à des interventions chirurgicales incomplètes, ont produit une amélioration notable, une rétrocession des lésions.

Comment expliquer ces résultats favorables ? Faut-il penser que le sérum a agi simplement comme le fait le sérum normal du chien, qui possède aussi la propriété d'améliorer les tuberculoses cutanées (Feulard). Cette interprétation est admissible, mais il convient peut-être d'invoquer une action comparable à celle de la tuberculine, Il semble, en effet, qu'au cours de la tuberculose, le sang renferme une substance analogue à celle que Koch a extraite des cultures de son bacille ; il est possible que le sang de chien tuberculeux représente une dilution de tuberculine, trop légère pour provoquer des réactions dangereuses, suffisante à améliorer les lésions locales. L'explication nous semble d'autant plus admissible que c'est dans le lupus et les tuberculoses externes que la lymphe de Koch a agi le plus efficacement.

Ainsi employer le sérum de chiens ou d'équidés, inoculés de tuberculose, ne nous semble pas revenir à employer du sérum d'animaux dont la résistance est augmentée ; il nous semble qu'il s'agit plutôt d'une méthode toxithérapique. Si on veut des produits provenant d'animaux vraiment réfractaires, c'est aux gallinacés qu'il faut s'adresser. Ceux-ci, dans la plupart des cas, supportent de hautes doses de bacilles humains ; mais ils fournissent trop peu de sérum pour être utilisés. Nous avons pensé, dès lors, à avoir recours à la méthode suivante : des poules ont reçu à plusieurs reprises des cultures de bacilles humains ou des émulsions virulentes

(1) Broca et Charrin. —Traitement des tuberculoses cutanées par le sérum de chien tuberculeux. *Société de Biologie,* 27 juillet 1895, p. 605.

faites avec des organes de cobayes tuberculeux : leurs œufs ont été recueillis et ont servi à préparer un liquide qu'on a expérimenté sur des cobayes tuberculeux. Les expériences sont trop peu avancées pour que nous puissions les exposer actuellement. Si nous les mentionnons, ce n'est pas pour le frivole désir de nous assurer la priorité d'une idée ; c'est au contraire pour indiquer aux nombreux travailleurs qui poursuivent l'étude de la sérothérapie antituberculeuse, une voie de recherches qui pourra peut-être conduire à des résultats.

Sérum d'animaux traités avec des cultures stérilisées, des extraits, de la tuberculine, etc. — Partant de ce principe que la présence d'un poison suscite dans l'organisme la production d'antitoxine, il était tout naturel de chercher ce que déterminerait chez les animaux l'injection du poison tuberculeux, notamment de la tuberculine.

Héricourt et Richet (1) ont opéré avec du sérum ou du lait d'ânesses ayant reçu au préalable de la lymphe de Koch ; les animaux traités avec ces produits ont succombé plus rapidement que les témoins.

Quelques mois plus tard, M. Boinet (2) annonçait que le sérum de chèvre tuberculinisée peut préserver les cobayes auxquels on fait ensuite une inoculation de tuberculose virulente. Le sérum, employé chez des malades, a produit des améliorations dans les tuberculoses légères, mais il est resté sans effet chez les individus porteurs de cavernes, chez ceux qui présentaient des poussées aiguës, fébriles ou avaient des hémoptysies.

La présence d'une antituberculine dans le sang des animaux traités par la tuberculine a été surtout mise en évidence par les recherches de Behring et de Niemann.

Behring (3) en collaboration avec Wernicke et Knorr, a trouvé l'antituberculine dans le sang d'hommes et d'animaux ayant reçu des quantités progressivement croissantes de tuberculine ; pour la mettre en évidence, les auteurs injectent à des cobayes tuberculeux, des doses mortelles de tuberculine ; ceux qui reçoivent en même temps le sérum, ne succombent pas.

(1) Héricourt et Richet. — Exp. sur la sérothérapie dans la tuberculose. *Société de Biolgie* 12 janvier 1895, p. 13.

(2) Boinet. — Traitement de la tuberculose humaine par le sang de chèvre inoculée avec de la tuberculine. *Ibid.* 6 juillet 1895, p. 543.

(3) Behring. — Leistungen und Ziele der Serumtherapie. *Deutsche med. Wochenschrift,* 1895, n° 38.

Niemann (1) a publié des expériences analogues ; il se sert d'animaux fort différents, chiens, chèvres, cobayes, rats blancs, hérissons, et leur injecte des doses croissantes de tuberculine ou mieux du précipité obtenu au moyen de l'alcool de façon à se débarrasser de la glycérine ; il leur confère ainsi une certaine immunité contre les inoculations virulentes. Il essaye alors le sérum sur des cobayes tuberculeux ; voici les résultats : une dose de 0 gr. 4 tue les animaux en 14 à 17 heures ; la même dose mélangée à 8 cc. de sérum tue en 20 à 30 heures ; avec 10 cc. la survie est de 22 jours ; avec 12 cc. de 35 à 42 jours. Enfin 6 gr. de sérum, provenant d'une chèvre qui avait reçu de la tuberculine et des bacilles tués, permirent une survie de 50 à 70 jours.

Au lieu d'opérer avec la tuberculine, qui est un produit préparé à chaud, Bernheim se sert de cultures filtrées et non chauffées ; le sérum des animaux ainsi traités pourrait sauver 40 pour 100 des animaux inoculés. Enfin Maffucci et di Vestea (2) injectent à des moutons 456 à 1670 milligr. de bacilles tués par un chauffage à 100° pendant 20 minutes. Or, des bacilles vivants mis en contact pendant une 1/2 heure avec le sérum provenant de ces animaux, perdent une partie de leur virulence ; les cobayes inoculés avec le mélange meurent beaucoup plus lentement que ceux qui reçoivent les bacilles seuls ou ceux qui reçoivent séparément les bacilles et le sérum ; ces derniers survivent cependant un peu plus longtemps que les témoins, mais les différences sont légères.

Il semble donc que sous l'influence des produits tuberculeux, il se forme dans l'organisme une substance ayant pour effet d'atténuer l'action des toxines tuberculeuses ou même des bacilles vivants ; dans ce dernier cas, il faut qu'il y ait mélange in vitro des deux produits.

Méhode mixte. — Dès 1892, Babes et Proca (3) avaient eu l'idée de préparer des animaux par injection de tuberculine aviaire et humaine, puis de leur inoculer de la tuberculose aviaire, enfin de la tuberculose humaine.

(1) Niemann. — Ueber Immunität gegen Tuberkulose und Tuberkuloseantitoxin, *Centralb. für Bakteriologie*. Bd XIX. p. 214 ; 21. feb. 1896.

(2) Maffucci und di Vestea. — Exper. Untersuchungen über die Serumtherapie bei der Tuberkelinfektion. *Ibid.* p. 208.

(3) Babes. — Sur la transmission des propriétés immunisantes par le sang des animaux immunisés. *Archives des Sciences médicales* 1896 nos 1 et 2. Babes et Proca. — *C. R. . Acad. des Sciences*, 6 janvier 1896.

Le sang et le sérum provenant de chiens, lapins, cobayes, vaches, traités de cette façon, neutralisent la tuberculine et sont capables de prévenir ou de guérir la tuberculose des lapins et des cobayes. Leur emploi produirait même des phénomènes heureux chez l'homme : la fièvre cesserait, le poids augmenterait, les lésions cutanées, le lupus notamment, pourraïent s'améliorer.

La sérothérapie antituberculeuse chez l'homme ; le sérum de Maragliano. — Nous avons dit, chemin faisant, que plusieurs auteurs avaient obtenu chez l'homme des améliorations plus ou moins nettes, plus ou moins marquées ; Héricourt et Richet, Boinet ont utilisé le sérum d'animaux dont ils pensaient avoir augmenté la résistance ; Paquin a préparé un sérum d'origine équine ; Bloch préconise l'usage du sang de congénères, issu du réseau capillaire sous-cutané. Mais ce sont surtout les recherches de Maragliano qui ont fait entrer la question dans la voie pratique. On se rappelle la retentissante conférence que fit, au Congrès de Bordeaux, le savant professeur de Gênes ; l'auteur apportait un grand nombre d'observations recueillies d'une façon minutieuse, et accompagnées le plus souvent de schèmes qui permettaient de suivre les modifications survenues sous l'influence du traitement ; il y avait une rétrocession des signes physiques et une diminution graduelle des phénomènes généraux ; la fièvre disparaissait, les malades se sentaient soulagés.

Ces résultats soulevèrent quelque incrédulité et de nombreuses critiques. On reprocha à Maragliano de ne pas avoir donné de détails sur le mode de préparation de son sérum et de ne pas avoir poursuivi de recherches expérimentales. Le savant italien a répondu récemment par un travail qui marquera dans l'histoire de la lutte contre la tuberculose (1).

L'auteur a reconnu que les cultures tuberculeuses renferment deux sortes de substances toxiques : les unes qu'on obtient en concentrant la culture à 100°, sont représentées par les protéines, provenant du corps des bacilles ; ce sont les substances qu'on trouve dans la lymphe de Koch ; les autres qu'on prépare en concentrant dans le vide à 30° la culture filtrée sur la bougie de porcelaine, ce sont surtout des toxalbumines. Or, ce deuxième liquide a une action tout

(1) Maragliano. — Le sérum antituberculeux et son antitoxine, *La Presse médicale*, 1896, p. 273.

opposée à celle du premier : il fait périr les animaux dans le collapsus, tandis que la tuberculine provoque de l'hyperthermie.

Les animaux, qui doivent fournir le sérum, chèvres, ânes, chevaux, reçoivent des doses progressivement croissantes d'un mélange de trois parties du premier liquide et d'une partie du second. Au bout de six mois, l'immunisation est obtenue et, trois à quatre semaines après la dernière injection, on pratique la saignée. Le sérum a la propriété d'annihiler l'action toxique de la tuberculine, comme le montrent les recherches de Maragliano, confirmées par Mariani (1) ; chez un cobaye normal, 1 gr. de sérum empêche l'action d'une dose mortelle de tuberculine ; chez le cobaye tuberculeux, qui succombe à une dose de tuberculine dix fois moindre, il faut pour le sauver, lui injecter 2 à 4 gr. de sérum par kilogramme. Chez l'homme tuberculeux, la dose de tuberculine qui donne la fièvre est neutralisée par 1 cc. de sérum ; après le traitement par le sérum, les tuberculeux deviennent insensibles à l'action de la tuberculine, même quand on emploie des doses dix fois supérieures à celles qui, au début, provoquaient des réactions.

Au point de vue théorique, il faut attribuer au sérum de Maragliano une action bactéricide et une action antitoxique ; nous renvoyons pour ce point au travail original où l'on trouvera un exposé très clair des expériences de l'auteur, qui semblent conduites avec toute la précision désirable.

Voyons les résultats cliniques. La dernière statistique publiée par l'assistant de Maragliano porte sur un total de 422 cas (2), qui se répartissent de la façon suivante :

Aggravation et mort	8,25	pour cent.
Etat stationnaire.	25,51	—
Amélioration.	48,05	—
Guérison	16,26	—

On peut donc dire que le sérum rend service dans 91,75 pour cent des cas, mais il faut ajouter qu'il réussit surtout dans les formes apyrétiques.

Le traitement, qui produit ces résultats, consiste à injecter 1 cc. tous les deux jours ; dans les cas fébriles, où il ne se

(1) Mariani. — La sieroterapia della tuberculosi, *Società Lancisiana degli ospedali di Roma,* 1er février 1896.

(2) Crotto. — Il siero Maragliano, *La Riforma medica,* 15 avril 1896, II, p. 136.

produit pas d'abaissement de la température, on arrive aux doses de 5 et 10 cc. ; si la fièvre disparaît, on revient à la dose de 1 cc. ; on y revient même quand les hautes doses n'ont pas enrayé le processus fébrile. On devra arrêter en cas d'hémoptysie.

Un grand nombre de médecins se sont servis du sérum de Maragliano et, il faut le reconnaître, les observations qui ont été publiées sont assez favorables à la méthode. En Italie, nous pouvons citer les recherches de Farano, Mariani, Ascenzi, Argento et surtout celles de Errico di Renzi (1), qui expérimenta sur 22 malades. En France, le sérum a été employé par Vidal, Blaise, par Régnier (2) qui s'en est servi chez 6 malades et a observé une amélioration assez marquée des symptômes.

Il serait évidemment prématuré de conclure que le sérum de Maragliano est le vrai spécifique de la tuberculose, qu'il est capable d'enrayer le processus morbide. De nombreux faits négatifs empêchent un pareil optimisme. Ce qu'il faut reconnaître, c'est que le médicament aux doses indiquées par l'auteur ne semble pas dangereux et est parfois efficace ; son usage n'est pas à dédaigner, s'il réussit dans quelques cas.

Mais avant d'apporter une opinion ferme, il nous faudra attendre le résultat des expériences thérapeutiques poursuivies sur les cobayes tuberculeux. Chez les animaux, en effet, l'infection tuberculeuse est mono-microbienne ; chez l'homme, au contraire, le processus est toujours complexe ; outre la tuberculose, on a à combattre toute une série d'infections secondaires. C'est même là un des points d'achoppement de la sérothérapie anti-tuberculeuse ; le jour même où nous aurons un sérum capable de combattre, d'arrêter ou de détruire le bacille de Koch, nous n'aurons pas un sérum infaillible contre la phtisie ; car, sauf les cas de tuberculose miliaire aiguë, l'infection est mixte et, arrivé à la troisième période, le malade porteur de cavernes, miné par la fièvre hectique, est plus un pyohémique qu'un bacillaire. A une infection polymicrobienne, il faudrait opposer toute une série de sérums, variant d'un cas à l'autre. On conçoit l'impossibilité, sinon le danger, d'une pareille thérapeutique.

Quelles que soient les surprises que nous réserve l'avenir,

(1) E. di Renzi. — Sulla aziona del siero Maragliano, *Ibid.*, 1896, 1, p. 87.
(2) Régnier. — Traitement de la phtisie pulmonaire par la sérothérapie, *Société clinique des praticiens de France*, 1896.

les recherches de Maragliano compteront parmi les plus intéressantes qu'ait suscitées l'étude de la sérothérapie antituberculeuse ; si elles n'ont pas été reprises, c'est probablement parce que les renseignements fournis par l'auteur, touchant la préparation du sérum, avaient été, au début, absolument insuffisants ; aujourd'hui que la méthode est mieux connue, elle pourra facilement être perfectionnée et deviendra peut-être le point de départ de recherches qui aboutiront à doter la science d'un moyen véritablement efficace contre le plus grand fléau de l'humanité.

FIÈVRE TYPHOÏDE

Il semble assez facile de vacciner les animaux contre le bacille d'Eberth. On y arrive soit en se servant de microbes vivants, comme l'ont fait d'abord Beumer et Peiper, soit en employant des cultures stérilisées, comme l'ont conseillé Chantemesse et Widal, Brieger, Kitasato et Wassermann ; c'est à cette dernière méthode que la plupart des auteurs ont recours aujourd'hui. Mais pour obtenir un sérum actif, il faut se servir d'un virus exalté ; le meilleur moyen consiste à faire des passages sur des animaux, en favorisant le développement de l'agent pathogène, par l'injection simultanée de toxines microbiennes.

Les animaux ainsi préparés fournissent un sérum dont les effets thérapeutiques ont été mis en évidence d'abord par Brieger, Kitasato et Wassermann (1), puis par Sanarelli (2), Chantemesse et Widal (3), Beumer et Peiper (4), Klemperer et Levy (5), Lœffler et Abel (6), Funck (7). Or les travaux

(1) Brieger, Kitasato und Wassermann. — Ueber Immunitæt und Giftfestigung. *Zeitsch. f. Hygiene*, 1892, Heft II, p. 137.

(2) Sanarelli. — Fièvre typhoïde expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 721.

(3) Chantemesse et Widal. — Etude exp. sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. *Ibid.*, p. 755.

(4) Beumer und Peiper. — Ueber die immuniserende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserum gegen das Typhusgift. *Zeitschr. f. klin. Medizin*, Bd. XXVIII, Heft 3, und. 4.

(5) Klemperer und Levy. — Ueber Typhus-Heilserum. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1895, p. 601.

(6) Lœffler und Abel. — Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkœrper in Blute Typhus und Coli-immuner Thiere. *Centralb. für Bakteriologie* 1896, Bd XIX, p. 51.

(7) Funck. — La sérothérapie de la fièvre typhoïde ; étude expérimentale. Bruxelles, 1896.

de ces expérimentateurs sont assez concordants et peuvent par conséquent être facilement résumés.

Il résulte en effet, de toutes ces recherches, que le sérum des animaux vaccinés a la double propriété préventive et curative. C'est ainsi, par exemple, que Sanarelli neutralise une dose mortelle de culture en la mélangeant à 1/2 cent. cube de sérum ; d'après le même auteur, il faut 2 cc. si le sérum est introduit par un autre point que la culture ; enfin, une dose de 6 cc. injectée 5 heures après l'infection sauve l'animal d'une mort prochaine. Le sérum de Beumer et Peiper, préparé avec du sang de mouton, est bien plus actif ; il suffit d'une goutte ou même d'une demi-goutte, pour préserver un cobaye contre une inoculation mortelle pratiquée 24 heures plus tard. Lœffler et Abel disent que leur sérum neutralise des doses de 10 à 100 fois supérieures à celles qui tuent. Enfin, M. Chantemesse, se servant d'un microbe extrêmement virulent, a vacciné des chevaux et obtenu un sérum tel, qu'une inoculation mortelle reste sans effet si, 24 heures auparavant, on a injecté 0 cc. 01.

Dans un travail récent, Funck a rapporté des expériences très précises qui semblent établir que le poison typhique reste enfermé dans le protoplasma des bacilles et ne diffuse guère dans le milieu de culture ; il se sert, pour vacciner les animaux, de microbes tués par l'acide phénique et prépare ainsi un sérum très efficace contre l'infection par microbes vivants, mais n'ayant pas d'action contre les toxines typhiques. C'est un résultat comparable à celui qu'avait obtenu Pfeiffer avec le choléra.

Les étroites analogies qui ont permis de rapprocher le bacille du colon du bacille typhique ont conduit à rechercher l'action sur le bacille d'Eberth du sérum des animaux vaccinés contre le microbe d'Escherich ; cette recherche était d'autant plus importante que, d'après Sanarelli, il y a vaccination réciproque d'un de ces agents contre l'autre. Or, les expériences de Cesaris Demel et Orlandi (1), établissent en effet que la vaccination contre le B. coli rend le sérum actif contre le B. typhique ; mais comme l'ont montré Lœffler, Abel, Funck, l'action du sérum anti-colibacillaire est peu considérable ; la protection n'est guère supérieure à

(1) Cesaris Demel e Orlandi. — Contributo allo studio della equivalenza biologica dei prodotti del B. coli e del B. typhi. *Gazetta medica di Torino*, 1893, n° 11.

celle que procure le sérum normal; pour avoir des effets véritablement nets, il faut recourir au sérum spécifique.

Il ne semble pas non plus qu'on ait avantage à se servir de sérum humain. Les recherches de Stern (1), confirmées par Chantemesse et Widal, Pfeiffer et Kolle (2) démontrent en effet que le sérum des individus ayant eu auparavant la fièvre typhoïde possède le pouvoir curateur; elles établissent de plus que le sang des individus n'ayant jamais eu la maladie peut parfois être doué de la même propriété; c'est ce que Stern a constaté deux fois sur quatorze, Chantemesse et Widal une fois sur trois. L'action du sérum est d'autant plus marquée que le temps écoulé depuis la maladie est plus court; chez des sujets, guéris de leur fièvre typhoïde depuis un laps de temps qui variait de 2 jours à 1 an, Stern trouve que le sérum est actif dans 5 cas sur 7; au contraire, il n'agit que dans 3 cas sur 7 quand on le prend de 1 à 17 ans après la fièvre typhoïde. Bien que ce sérum humain ait souvent un notable pouvoir immunisant et curateur pour le cobaye, son usage ne peut évidemment être conseillé en thérapeutique; il est trop facile, en effet, de vacciner les animaux pour avoir recours au sang des convalescents.

Applications à l'homme. — Les premières tentatives de sérothérapie antityphique chez l'homme sont dûes à MM. Chantemesse et Widal; elles ne donnèrent que des résultats négatifs.

En se servant de sérums d'animaux vaccinés contre le bacille typhique ou le colibacille, Cesaris Demel et Orlandi obtinrent des abaissements de température de 1 ou 2° et une amélioration de l'état général: mais ces effets heureux n'étaient que passagers.

Klemperer et Lévy (3), après avoir constaté que le lait des chèvres immunisées était efficace, mais qu'il l'était dix fois moins que le sérum, ne crurent pas pouvoir s'en servir en thérapeutique; ils eurent donc recours au sérum de chiens vaccinés et en injectèrent 60 cc. à 5 malades; ils

(1) Stern. — Ueber Immunitæt gegen Abdominaltyphus. *Deutsche med. Wochenschrift,* 1892, n° 37. Klinische bakteriologische Beitræge zur Pathologie und Therapie des Abdominaltyphus. *Sammlung klin. Vortræge,* 1895, n° 138.

(2) Pfeiffer und Kolle. — Ueber die spezifische Immunitætreaktion der Typhusbacillen. *Zeitschrift fur Hygiene,* Bd. xxi, Heft 2.

(3) Klemperer und Levy. — *Loco citato.*

avaient choisi des individus se trouvant à la première semaine de l'infection ; la maladie fut bénigne et rapide dans les 5 cas ; de telle sorte que les auteurs concluent que le sérum n'arrête pas l'évolution morbide, mais semble l'abréger.

C'est à peu près à la même conclusion qu'arrive Börger (1). Cet auteur s'est servi d'un sérum de moutons préparé par Beumer et Peiper ; il l'a injecté à 12 malades ; dans une première série de six cas, il introduisit 10 à 15 cc. de sérum et, plusieurs jours après, répéta les injections de façon à employer de 20 à 30 cc. Dans les six autres cas, les doses furent plus élevées : 25 à 160 cc. par injection, 55 à 200 cc. en tout. Dans ces conditions, le traitement, commencé après le dixième jour, sembla inefficace ; dans quatre cas où l'on intervint plus tôt, la défervescence se produisit du cinquième au huitième jour après le début des injections.

Enfin, dans une note toute récente, M. Chantemesse (2) annonce qu'il a obtenu un amendement rapide dans trois cas de fièvre typhoïde, et que sept jours après le début du traitement, les individus étaient revenus à l'état normal.

Il serait sans doute téméraire de tirer une conclusion de faits aussi peu nombreux. Il faut reconnaître cependant que les résultats sont déjà intéressants. Mais, nous ne saurions trop le répéter : sur toutes ces questions de sérothérapie, il faut enregistrer les faits, les classer, les étudier dans leurs moindres détails ; ce n'est que par la critique sévère de chaque cas, autant et plus que par une riche statistique, qu'on peut mettre en évidence les effets d'une médication et établir les indications d'une méthode thérapeutique.

TYPHUS RÉCURRENT

Dans un travail recent, Gabritchewsky (3) a montré que le sang des sujets convalescents du typhus récurrent posséde un pouvoir bactéricide très net vis-à-vis des spirilles d'Obermeier. Ce pouvoir augmente après les accès, ce qui explique

(1) Börger. — Zur Behandlung des Typhus addominalis mit antitoxischen Heilserum, *Greifswalder medizin Verein*, janv. 1896 (Anal. : *Centralb. für Bakteriologie*, 1896, XIX, p. 637).

(2) Chantemesse. — Diagnostic précoce de la fièvre typhoïde par l'examen bactériologique des garde-robes, *Soc. de Biologie*, 23 février 1896, p. 215.

(3) Gabritchewsky. — La sérothérapie dans le typhus récurrent. *Ioujno Rous. Med. Gaz.* 1896 n° 19. (Anal. : *Presse médicale*, 17 juin 1896, p. 292).

leur diminution, à mesure qu'ils se répètent. Les mêmes résultats s'observent chez le singe ; l'auteur a constaté de plus que le sang d'un singe, rétabli de la fièvre récurrente, peut guérir un autre singe inoculé de la maladie.

B. — Maladies infectieuses dont l'agent pathogène est inconnu.

Il est certaines maladies dont on ne connaît pas l'agent pathogène, mais qu'on peut facilement transmettre aux animaux et contre lesquelles on peut conférer l'immunité : telles sont la rage, la vaccine et la variole ; on opère avec ces virus comme si on pouvait les cultiver. Il était donc tout naturel d'étudier leur sérothérapie ; le problème n'était pas plus difficile que pour les autres infections.

Mais on a voulu aller plus loin ; on a essayé de préparer des sérums contre des maladies infectieuses dont l'agent est inconnu et qui ne sont pas inoculables ; c'est le cas des fièvres éruptives, la variole exceptée, du typhus exanthématique, du rhumatisme, de la syphilis, de la coqueluche.

Enfin des tentatives ont été faites contre le cancer et les diverses formes de néoplasmes, bien que la nature parasitaire de ces affections ne soit pas encore absolument démontrée.

Nous allons exposer brièvement les travaux poursuivis sur ces diverses maladies, en étudiant successivement celles qui sont transmissibles aux animaux et celles qui ne sont pas inoculables.

MALADIES TRANSMISSIBLES AUX ANIMAUX

RAGE

C'est à Babès que revient le mérite, au lendemain de la découverte de Richet et Héricourt, d'avoir entrepris une série de recherches sur la sérothérapie antirabique (1). Bientôt

(1) Babès et Lepp. — Recherches sur la vaccination antirabique, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, p. 384. — Babès et Cerchez. — Exp. sur l'atténuation du virus rabique fixe, *Ibid.*, 1891, p. 625. — Babes et Talasescu. — Etudes sur la rage, *Ibid.*, 1894, p. 434. — Babes. — Sur la transmission des propriétés immunisantes par le sang des animaux immunisés, *Archives des Sciences médicales*, 1896, nos 1 et 2.

la question était reprise par Tizzoni, Schwarz, Centanni (1), qui apportaient dans le débat des données intéressantes.

Dans leurs premières expériences, Babès et Lepp ont reconnu qu'un chien, après avoir reçu, pendant 6 jours de suite, 5 cc. de sang d'un chien vacciné, est devenu réfractaire à l'inoculation rabique ; le résultat est semblable chez le lapin. Ayant soumis quatre chiens à des morsures rabiques, les auteurs en gardèrent deux comme témoins ; ceux-ci succombèrent en 16 et 28 jours ; les deux autres reçurent, pendant sept jours, du sang de vacciné ; l'un mourut tardivement, l'autre résista. Cette action favorable du sang dépend probablement d'un pouvoir qu'on peut mettre en évidence en dehors de l'organisme ; Babès et Cerchez, Tizzoni et Schwarz ont établi, en effet, que du sang ou du sérum d'un chien vacciné laissé, pendant plusieurs heures, en contact avec du virus rabique, lui fait perdre ses propriétés pathogènes. Cette action semble due à une globuline, qui est soluble dans la glycérine, précipite par le sulfate de magnésie et par l'alcool, et ne traverse pas la membrane du dialyseur (Tizzoni et Schwarz).

En se servant d'animaux fortement immunisés, on peut arriver à préparer un sérum d'une activité très grande : celui de Tizzoni et Centanni paraît sous ce rapport, répondre à toutes les exigences : il est prophylactique au titre de 1 : 25000 pour une inoculation de virus rabique pratiqué 24 h. plus tard : autrement dit il suffit de 0 cc. 04 pour donner l'immunité à un lapin de 1 kilogr. ; le titre tombe à 1/100 pour le virus fixe. Quand il s'agit de traiter des animaux déjà inoculés, il faut employer des doses de 6 à 8 fois plus élevées ; mais ces doses ne sont pas encore excessives, puisque, pour un homme, elles ne dépasseraient pas 20 ou 25 grammes.

Il y aurait donc avantage à substituer la méthode sérothérapique à la méthode pastorienne dans les cas où il faut agir rapidement. C'est la conclusion des différents auteurs qui se sont occupés de la question, de Babès notamment qui, dès 1891, a eu recours à cette thérapeutique et l'a employée

(1) Tizzoni e Schwarz. — Il siero di sangue di animali vaccinati contro la rabbia nella immunita et nella cura di quella malattia, *La Riforma medica*, 1891. — Des mêmes : La phophylaxie et la guérison de la rage par le sang des animaux vaccinés, *Annales de Micrographie*, 1892.

Tizzoni e Centanni. — Modo di preparare il siero antirabico ad alto potere curativo e metodo di determinare la potenza, *Alti della Reale Acadèmia delle Scienze dell'Istituto di Bologna*, 10 fév. 1895.

avec succès chez des hommes qui avaient été mordus par des loups enragés. Seulement dans les cas tout à fait graves, on pourrait avoir recours au sang d'hommes immunisés; car il semble démontré que le sang est plus actif quand il provient d'individus de la même espèce : le sang du chien convient surtout au traitement antirabique chez le chien, le sang du lapin chez le lapin.

Voilà donc une série de recherches qui semblent avoir conduit déjà à quelques résultats pratiques.

VACCINE ET VARIOLE

L'agent pathogène de la vaccine et de la variole est inconnu comme celui de la rage, mais comme celui-ci, il peut facilement être cultivé sur certains animaux; son inoculabilité facilite donc son étude.

Nous avons déjà signalé les expériences entreprises par Maurice Raynaud et nous avons montré les résultats assez disparates obtenus par l'auteur. Il nous faut arriver à une époque tout récente pour trouver de nouvelles recherches sur ce sujet. C'est à Sternberg (1) que revient le mérite d'avoir montré les propriétés acquises par le sérum des vaccinés : cet auteur, dont les recherches ont été récemment confirmées par Kinyoun (2), a reconnu qu'une goutte de vaccin, mélangé à 4 gouttes de sérum d'un veau vacciné depuis deux semaines, a perdu, au bout d'une heure de contact, la propriété de provoquer une éruption vaccinale.

C'était un premier pas dans la voie de la sérothérapie, mais les auteurs qui tentèrent de prémunir les animaux avec du sérum de vacciné n'obtinrent que des résultats peu satisfaisants.

Kramer et Boyce (3), Beumer et Peiper (4), Hannover (5), Rembold (6) injectèrent à des veaux des quantités de sérum,

(1) Sternberg. — A manual of Bacteriology. New-York, 1892, p. 262.

(2) Kinyoun. — Preliminary report on the treatment of variola by its antitoxine. *Sanit. Reports U. S. Marine Hosp. service.* Washington, 18 janvier 1895.

(3) Kramer and Boyce. — The nature of vaccine immunity. *Therapeutic Gazette,* 15 sept. 1893.

(4) Beumer und Peiper. — Zûr Vaccine-immunität. *Berl. Klinische Wochenschrift,* 1895, p. 735.

(5) Hannover. — Medizinalstatistische Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsatm. Bd., III, p. 42, 1894.

(6) Rembold. — Versuche über den Nachweis von Schutzstoffen im Blutserum bei Vaccine. *Centralb. für Bakteriologie,* 1895, Bd., XVIII, p. 119.

qui ont varié entre 30 et 1500 ou 2000 gr.; les injections étaient faites en une ou plusieurs fois; les inoculations, pratiquées en général le lendemain de la dernière injection, ont donné lieu à des éruptions normales; il n'y avait pas d'immunité transmise. Même résultat négatif dans les expériences de Landmann (1) qui injecta à des enfants du sérum de veau recueilli de 5 à 28 jours après la vaccination et, dans un cas, du sérum provenant d'un homme vacciné avec succès 4 mois auparavant : la quantité introduite était 1/800e du poids du corps.

Cependant Hlava (2) semble avoir obtenu quelques résultats positifs; sur deux veaux qui avaient reçu 15 et 30 cc. de sérum, les pustules furent petites et se desséchèrent rapidement; dans un troisième cas, l'inoculation faite dix jours après une injection de 20 cent. c. resta sans résultat. Opérant sur 14 enfants, qui reçurent de 3 à 9 cent. cubes et furent vaccinés de 1 à 5 jours plus tard, l'auteur n'obtint pas d'éruption et chez les autres les pustules furent moins nombreuses que les inoculations. Le sérum provenant d'un autre veau ayant subi trois séries d'inoculations vaccinales n'eut aucune valeur immunisante. Au contraire, en se servant du sérum recueilli au quatrième jour, c'est-à-dire en pleine période éruptive, Hlava a pu empêcher le développement de la vaccine chez le veau avec 20 ou 30 cent. c., chez l'enfant avec 3 cent. c. seulement.

La question a été reprise et étudiée d'une façon plus complète par MM. Béclère, Chambon et Ménard (3). Ces auteurs ont établi que le sérum de génisse vaccinée, recueilli hors de la période virulente, de 10 à 50 jours après la vaccination, possède vis-à-vis de la vaccine inoculée, des propriétés immunisantes; mais c'est à la condition d'introduire sous la peau des quantités de sérum très considérables; les échecs antérieurs tiennent justement aux trop petites doses de liquide qui avait été employée; il faut, en effet, pour observer des effets appréciables, injecter le centième du

(1) Landmann.—Finden sich Schutzstoffe in den Blutserum von Individuum welche Variola, bezw. Vaccine überstanden haben? *Zeitschr. f. Hygiene,* Bd. XVIII, 1894, p. 318.

(2) Hlava. — Serum vakcinové a jeho ucinky. *Casopis lékarü ceskyich,* sept. 1895. (Anal. : *Centralb. für Bakteriologie,* 1895, Bd. XVIII, p. 470).

(3) Béclère, Chambon et Ménard. — Etudes sur l'immunité vaccinale et le pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée. *Annales de l'Institut Pasteur,* janvier 1896.

poids du corps et encore n'obtient-on ainsi qu'une immunité incomplète : un grand nombre des inoculations restent stériles; les éléments qui apparaissent sont rudimentaires et avortés; mais, le fait le plus important au point de vue doctrinal, c'est que le contenu de ces éléments n'est pas virulent; il ne peut servir à inoculer des sujets neufs. Les auteurs font remarquer encore que l'action du sérum dépend bien des substances qui y sont dissoutes, car les effets sont immédiats; 24 heures après l'injection, l'immunité est produite.

Il est bien évident que la sérothérapie n'est pas appelée à détrôner la vaccine jennerienne et cela pour deux raisons : la quantité de sérum à injecter est trop considérable; l'immunité produite est trop incomplète et surtout trop peu durable. On ne pourrait donc avoir recours à la sérothérapie que dans le cas où un sujet non vacciné se serait trouvé en contact avec des varioleux, surtout s'il présentait à ce moment quelques symptômes morbides annonçant l'invasion de la variole; on pourrait craindre que la vaccine n'arrivât trop tard et n'eût pas le temps de modifier l'organisme; on devrait dès lors utiliser le sérum et, au besoin, inoculer en même temps du virus vaccinal.

Mais les auteurs qui ont étudié le sérum vaccinal, ont poursuivi un autre objectif; ils ont cherché un remède contre la variole. Dès 1893, Auché, puis Landmann avaient employé du sérum humain provenant de varioleux guéris ; ils n'obtinrent aucun résultat appréciable. Landmannn ne réussit pas davantage avec du sérum de génisse vaccinée, tandis que Elliot vit un malade guérir sans cicatrice, après injection de 105 cc. ; dans un autre cas, d'ailleurs très grave, 65 cc. n'empêchèrent pas le malade de succomber.

Les insuccès viennent, d'après Béclère (1) de ce qu'on administre des doses de sérum trop faibles. Cet auteur a injecté des quantités qui dépassent de beaucoup celles qu'on avait introduites dans les autres maladies ; il emploie des doses équivalentes à la cinquantième partie du poids du corps chez l'adulte, à la vingtième partie chez l'enfant. Ainsi, dans un cas qu'il rapporte, une femme de 70 kilog. reçut sous la peau de l'abdomen, en l'espace d'une heure,

(1) Béclère. — Essai de sérumtherapie dans la variole à l'aide de sérum de génisse vaccinée. *Soc. médicale des Hôpitaux,* 11 janvier 1896.

1560 cc. Cette malade a parfaitement supporté l'injection et a rapidement guéri. M. Béclère, pendant l'épidémie de Marseille, a traité dix varioleux; trois ont succombé, mais l'un d'eux avait une variole hémorragique d'emblée, l'autre était un nouveau-né athrepsique. Ajoutons encore trois cas traités par M. Béclère dans notre service d'isolement, à l'Hôpital de la Porte d'Aubervilliers : dans un cas il s'agissait d'une femme qui guérit facilement ; dans un autre, d'un enfant, non vacciné, atteint d'une variole grave, qui succomba quatre jours après l'injection ; le troisième cas se rapporte à une femme qui succomba également, mais chez qui le traitement fut commencé beaucoup trop tard.

Avec une réserve scientifique parfaite, M. Béclère ne veut rien conclure de sa méthode sérothérapique ; les faits sont encore trop peu nombreux pour permettre de se faire une opinion bien justifiée ; mais ce qu'on peut affirmer d'ores et déjà, c'est que la méthode est inoffensive ; le sérum, même à ces doses massives, est parfaitement supporté ; il n'y a donc pas de raison à ne pas continuer l'expérience. Il faudra bien entendu, traiter en même temps les malades par les moyens habituels, s'estimant bien heureux si on trouve dans la sérothérapie un adjuvant utile. Mais les premiers résultats obtenus doivent engager surtout à augmenter l'action du sérum vaccinal, à le rendre plus actif ; bien que les veaux soumis à des inoculations répétées ne semblent pas fournir un sérum plus efficace, peut-être arrivera-t-on à quelque résultat, en modifiant la porte d'entrée et en leur injectant, par exemple, dans le système circulatoire de grosses quantités de vaccin.

C. — Maladies non transmissibles aux animaux.

COQUELUCHE. — FIÈVRES ÉRUPTIVES. — TYPHUS EXANTHÉMATIQUE. RHUMATISME.

Dans une note toute récente, Kélaïditès prétend avoir obtenu du sérum contre la coqueluche et les fièvres éruptives.

Pour préparer le sérum anticoquelucheux, l'auteur injecte à des chiens les sécrétions bronchiques et nasales de ses malades ; avec 5 à 20 cc. du sérum provenant d'animaux ainsi préparés, il arrive à diminuer les quintes, parfois même à obtenir la guérison en deux ou trois jours.

Le sérum antiscarlatineux est préparé avec du sang qu'on injecte à des génisses ou des squames épidermiques qu'on leur inocule sous la peau ; à dose de 20 à 30 cc., il amène l'abaissement de la température, la diurèse, et peut arrêter l'évolution de la maladie.

Ces recherches méritent d'être reprises, car le but à poursuivre est évidemment d'obtenir du sérum d'origine animale ; en attendant, on pourra toujours utiliser, dans les fièvres éruptives, le sérum des convalescents. Weisbecker vient de recourir à cette méthode, et, dans quatre cas, il a vu le sérum d'individus guéris de la rougeole arrêter rapidement des broncho-pneumonies morbilleuses ; ces recherches sont d'autant plus importantes qu'elles ont été faites sur des enfants fort jeunes, c'est-à-dire se trouvant dans des conditions particulièrement graves. La disparition rapide des manifestations thoraciques conduit à se demander si la broncho-pneumonie est bien, comme on l'admet généralement, sous la dépendance exclusive d'une infection secondaire, et si l'agent principal de la maladie ne joue pas, dans son développement, un rôle plus important qu'on ne le croit.

Nous avons fait une tentative analogue chez un jeune homme de 15 ans, atteint d'une scarlatine extrêmement grave ; la nécessité d'agir vite nous a forcé à injecter, non du sérum, mais du sang défibriné, pris sur un malade convalescent de la même maladie. Le résultat fut excellent ; quelques heures après l'injection de 80 cc. de sang défibriné, l'état général s'améliorait, la température s'abaissait, et, dès le lendemain, la maladie était terminée ; elle avait véritablement été jugulée. Ce fait est d'ailleurs unique, mais il cadre assez bien avec les observations recueillies au cours des autres maladies infectieuses.

De même que pour les fièvres éruptives, on ne connaît pas l'agent du typhus exanthématique ; il a donc fallu se contenter du sang des convalescents. Lewaschew, Hammerschlag, V. Jaksch, Legrain (1) ont poursuivi, sur ce sujet, des recherches dont les résultats ont été fort contradictoires.

Lewaschew, par exemple, essaya la méthode chez 36 malades et n'en tira aucun bénéfice. Tout autres sont les conclusions de Legrain : avant la sérothérapie, 12 morts sur

(1) Legrain. — Sur les propriétés biologiques du sérum des convalescents de typhus exanthématique, *Société de Biologie*, 19 janvier 1895.

40 malades ; avec la sérothérapie, 12 guérisons sur 12 cas ; il se produit un abaissement rapide de la température et une augmentation de la sécrétion urinaire ; en même temps, les phénomènes nerveux disparaissent et le malade éprouve un sentiment de bien-être.

Les résultats rapportés par Raynaud (1) sont moins favorables : sur 10 malades non traités, 2 succombèrent ; sur 7 qui reçurent du sérum de convalescents, il y en eut également 2 qui périrent ; cependant la sérothérapie produisit quelques bons effets ; elle abaissa la température, releva le pouls, améliora l'état général, mais n'abrégea pas l'évolution.

C'est encore au sérum humain qu'a eu recours Weiss (2) pour traiter le rhumatisme articulaire aigu. L'auteur rapporte dix observations où il injecta de 6 à 10 gr. de sérum, et deux autres où il introduisit 18 à 20 gr. Chez plusieurs malades, on nota une amélioration notable, subjective et objective, des manifestations articulaires ; en même temps se produisait un abaissement de la température. Mais ces résultats furent inconstants et, d'ailleurs, passagers ; dans trois cas, il y eut même une aggravation des symptômes ; chez un individu atteint de forme torpide, survint une polyarthrite aiguë. Voilà, sans doute, des résultats peu encourageants ; il ne semble pas que la sérothérapie puisse, chez les rhumatisants, remplacer avec le moindre avantage les procédés classiques, et notamment la médication salicylée, plus simple et plus efficace.

SYPHILIS

On peut se demander s'il est vraiment utile de chercher un sérum anti-syphilitique, puisque la matière médicale met à notre disposition des spécifiques presque infaillibles. Mais « à voir le spectacle étonnant des espèces animales si invariablement réfractaires à la syphilis, tout le monde est conduit naturellement à se demander s'il n'y aurait pas moyen d'utiliser, pour l'homme, cette étrange immunité... N'y aurait-il pas moyen de lui inoculer quelque chose de l'animal, quelque molécule vivante de l'être animal, telle que le sang, le sérum ? Fol espoir peut-être, illusion chimérique,

(1) Raynaud. — Essai de sérothérapie contre le typhus exanthématique, *Bull. méd. de l'Algérie,* 10 mai 1896.

(2) Weiss. — Die Wirkung von Seruminjectionen auf den Gelenkrheumatismus, *Centralb. für innere Medicin.,* 25 april 1896, p. 417.

mais illusion si séduisante, si rationnelle même, au moins théoriquement, qu'on a peine à s'en séparer, et que, même après échec, on y revient invariablement » (1) .

Tous les animaux étant réfractaires à la syphilis, on n'avait que l'embarras du choix; le chien, le mouton, l'agneau, le veau, le lapin ont été mis à contribution par Feulard (2), Tommasoli (3), Mazza (4), Kollmann (5), et, sauf ce dernier, tous les auteurs ont noté des résultats encourageants ; ils ont vu les malades reprendre leurs forces, et ils ont obtenu la cicatrisation d'ulcérations rebelles ; c'étaient, en somme, les effets que produit parfois le sérum des animaux normaux sur les ulcérations tuberculeuses.

Mais l'évolution de la maladie ne semblait nullement influencée par ces injections. Aussi arriva-t-on à chercher un sérum spécifique. Pellizzari (6) essaya alors la méthode qui donnait des résultats dans d'autres maladies ; il injecta du sérum provenant d'individus en puissance de syphilis, infectés depuis une époque plus ou moins éloignée. Les effets furent insignifiants, ce qui tient sans doute à la trop petite quantité d'antitoxine renfermée dans le sang d'un syphilitique.

Il fallait dès lors augmenter l'action thérapeutique du sérum. C'est ce que tenta G. Mazza, en injectant à des animaux 10 à 20 cent. cubes de sang syphilitique ; mais l'auteur ne semble pas avoir poursuivi ses recherches avec beaucoup de persévérance. La question a été reprise par MM. Richet, Héricourt et Triboulet (7) qui ont préparé les animaux, chien ou âne, avec du sang d'individus en pleine

(1) Fournier. — Traitement de la syphilis, Paris, 1892, p. 461.

(2) Feulard. — Sur la valeur thérapeutique des injections de sérum de chien, *Bull. de la Soc. française de dermat. et de syphilog.*, 1891, p. 331.

(3) Tommasoli. — Sulle azione del siero di sangue di agnello contro la sifilide, *Gazz. degli ospitali*, 1892, n° 28.

(4) Mazza. — A proposito della sieroterapia nelle sifilide, *Giorn. ital. delle malattie veneree et delle pelle*, 1893.

(5) Kollmann. — Blutseruminjectionen gegen Syphilis, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1892, n° 36.

(6) Pellizzari. — Tentativi di attenuazione della sifilide, Concetto informativo, *Giorn. ital. della malattie veneree et della pelle*, sept. 1892. — Della sieroterapia nella sifilide, Milan, 1894.

(7) Héricourt et Richet. — Sérothérapie dans la syphilis. *Société de Biologie*, 12 janvier 1895. — Triboulet. — Sérothérapie dans la syphilis. *Ibid.* — Héricourt. — Premiers résultats du traitement sérothérapique de la syphilis dans un cas de tabès, *Ibid.* — Héricourt et Richet. — Sérothérapie dans la syphilis. *Ibid.* 6 avril 1895.

éruption roséolique ; quelques jours plus tard, ils pratiquaient une saignée. Trois malades furent soumis au traitement, on obtint ainsi une cicatrisation plus ou moins durable d'ulcérations rebelles ayant résisté au traitement spécifique ; et, dans un cas, on vit disparaître des troubles qui semblaient indiquer le développement d'un tabès.

Vers la même époque, MM. Gilbert et Fournier publièrent un travail important (1), où les auteurs essayèrent divers procédés sérothérapiques. A un syphilitique au début, ils injectèrent en 20 jours 204 cent. cubes du sérum d'un ancien syphilitique : sous l'influence du traitement, l'état général devint meilleur, les douleurs céphalalgiques et osseuses disparurent, les éruptions allèrent en diminuant. Les résultats étaient en somme assez bons, mais encore insuffisants.

Gilbert et Fournier eurent alors recours à des chèvres et des chiens auquel ils injectèrent du sang de syphilitique, à dose de 170 à 180 gr. ; ou bien ils introduisirent sous la peau des animaux, des chancres indurés, des papules, et simultanément du sang. Le sérum provenant de ces animaux servit à traiter 17 malades; dans quelques cas, on obtint une amélioration de l'état général, une augmentation des forces, une disparition des douleurs, une diminution des lésions, mais, plusieurs fois, la méthode échoua complètement.

On conçoit, disent justement les auteurs, l'hésitation du jugement en face de faits aussi contradictoires ; ce qui semble résulter de la lecture des observations, c'est que le sérum provenant des animaux, des normaux aussi bien que des préparés, peut modifier favorablement l'état général des sujets, stimuler les réactions de l'organisme, favoriser la cicatrisation des lésions atones. Les indications découlent de ces résultats ; mais d'une façon générale, la sérothérapie est bien inférieure au traitement classique. C'est aussi la conclusion de Neumann qui a publié récemment quelques tentatives peu encourageantes.

CANCER ET NÉOPLASMES

Bien que le cancer soit fréquent chez les animaux (2), on n'est pas encore parvenu à l'inoculer d'une façon certaine.

(1) Gilbert et P. Fournier. — Essai de sérothérapie dans la syphilis, *Semaine médicale*, 27 avril 1895. p. 181.

(2) Cadiot, Gilbert et Roger. — Les tumeurs malignes chez les animaux. *La Presse Médicale*, 14 juillet 1894.

On a pensé néanmoins qu'on pourrait obtenir un sérum efficace en se servant d'animaux ayant reçu au préalable du suc cancéreux. Cette méthode, imaginée par MM. Richet et Héricourt (1), n'a pas conduit à des résultats bien satisfaisants : les auteurs le reconnaissent eux-mêmes ; il se produit des améliorations passagères qui durent un mois et demi ou deux mois, puis les accidents reprennent.

On pouvait se demander si l'action du sérum dépendait d'une antitoxine spécifique, ou si le sérum normal ne produisait pas les mêmes effets. Or, MM. Arloing et Courmont (2) ont établi que le sérum de l'âne a la propriété de diminuer le volume des tumeurs et de les rendre ainsi plus accessibles au traitement chirurgical ; comme MM. Richet et Héricourt, les auteurs ont obtenu une amélioration de l'état général, une diminution des douleurs et des œdèmes. Mais ces effets favorables ont été passagers et n'ont pu enrayer la marche du mal. Les résultats ont été les mêmes, que le sérum provînt d'animaux neufs ou d'animaux ayant reçu préalablement des injections de suc cancéreux. Seulement, dans ce dernier cas, le sérum peut être dangereux ; il renferme des toxines actives, capables de produire de la fièvre, de l'anorexie, des vomissements, des éruptions purpuriques, etc.

On ne peut s'empêcher de rapprocher ces effets de ceux qu'on a obtenus dans le traitement des ulcérations tuberculeuses et syphilitiques. Dans ces trois cas, les phénomènes observés sont semblables : Amélioration de l'état général, diminution des douleurs, cicatrisation, au moins partielle, des lésions. Mais, dans les trois cas aussi les phénomènes sont passagers, et, au bout de peu de temps, la médication est devenue inefficace.

Il est bien difficile d'admettre, dès lors, une action spécifique, et il semble, puisque le sérum des animaux normaux produit les mêmes effets thérapeutiques, qu'il s'agit simplement d'une action tonique, utile peut-être, mais insuffisante.

Une méthode bien différente de la précédente a été proposée par Emmerich et Scholl ; elle s'inspire non des procédés

(1) Héricourt et Richet. — De la sérothérapie dans le traitement du cancer. *C. R. Acad. des Sciences.* 22 avril 1895. — *Société de Biologie,* 27 juillet 1895. *Acad. de médecine.* 21 octobre 1895.

(2) Arloing et Courmont. — Traitement des tumeurs malignes par le sérum d'âne naturel et immunisé. *Acad. de médecine.* 12 mars 1896.

habituels de la sérothérapie, mais des tentatives bactériothérapiques ; elle dérive, en un mot, de la méthode de Cooley, qui consistait, comme on sait, à traiter les tumeurs malignes par des cultures stérilisées et notamment par des cultures de streptocoques. On pouvait supposer que les toxines actives se trouveraient en plus grande abondance dans le sang des animaux infectés, et qu'elles seraient à un état moins dangereux pour les malades.

Emmerich et Scholl (1) se servent du sang de moutons infectés avec le streptocoque, et filtrent le sérum sur porcelaine, pour le débarrasser de tout élément vivant. Ce sérum a été injecté dans les néoplasmes à des doses qui ont varié de 1 à 25 cent. cubes ; les injections provoquent l'apparition, au point d'inoculation, d'une rougeur analogue à celle de l'érysipèle et persistant pendant un jour ou deux ; en même temps on observe souvent un mouvement fébrile. Or, les effets sont d'autant meilleurs que les réactions locales sont plus intenses ; il en est exactement de même quand on emploie les cultures stérilisées.

Le sérum aurait été inefficace dans deux cas seulement ; chez les autres malades, il s'est montré d'autant plus actif que les tumeurs étaient plus récentes ; il serait tout à fait indiqué lors de récidives post-opératoires.

La communication d'Emmerich et Scholl était trop importante pour ne pas susciter aussitôt des recherches de contrôle. Malheureusement, les résultats n'ont guère été confirmatifs ; si quelques observateurs, Schuler entre autres, ont signalé des succès, la plupart des médecins n'ont pas obtenu d'effets appréciables ; quelques-uns ont même observé des accidents : Burns (2) a vu les malades être pris de fièvre, de dyspnée ; le cœur faiblissait et les urines renfermaient de l'albumine. Malgré les réponses qu'Emmerich et Scholl ont faites aux critiques qu'on leur adressait (3), leur méthode est aujourd'hui abandonnée ; elle ne semble pas supérieure aux procédés bactériothérapiques, et elle a le désavantage d'être

(1) Emmerich und Scholl. — Klinische Erfarungen über die Heilung des Krebses durch Krebserum (Erisypelserum). *Deutsche med. Wochenschrift.* 1895. p. 17.

(2) Burns. — Zur Krebsbehandlung mit Erysipelserum, *Ibid.*, 1895, n° 20.

(3) Emmerich und Scholl. — Kritik der Versuche des Herrn Prof. Bruns, *Ibid.*, n° 22. — Die Haltlosigkeit der kritischen Bemerkungen des Herrn Petersen, *Ibid.*, n° 24.

plus compliquée et, ce qui est plus grave, d'être plus dangereuse (1).

Parmi les néoplasmes, il faut mettre à part les sarcomes. Par leurs caractères histologiques, ces tumeurs se rapprochent des lésions purement inflammatoires, et leur étude semble démontrer que le groupe qu'on a formé n'est pas homogène et finira sans doute par être complètement démembré ; on en a déjà dissocié une maladie spéciale, l'actinomycose et, chez le chien, on a reconnu que nombre de tumeurs considérées comme des sarcomes étaient en réalité de nature tuberculeuse.

Dans un cas de lymphadénome, Delbet a pu isoler un bacille spécial, dont les cultures ont reproduit la lésion chez les animaux. Cet auteur est arrivé à vacciner des chiens contre ce microbe et a entrepris avec le sang de ces animaux quelques recherches thérapeutiques : il n'emploie pas le sérum, mais le sang total, maintenu liquide par l'adjonction d'un oxalate qui précipite les sels de chaux (2).

D. — Maladies propres aux animaux.

MALADIES A MICROBES CONNUS. — CHARBON SYMPTOMATIQUE.

L'agent pathogène du charbon symptomatique est, comme on sait, un bacille anaérobie, découvert et étudié par MM. Arloing, Cornevin et Thomas, et fort analogue au bacille de la gangrène gazeuse. Il est facile de vacciner les animaux contre cet agent pathogène, soit en employant des microbes virulents qu'on inocule à petites doses dans des régions déterminées, soit en utilisant des microbes atténués ou des produits solubles. Quand l'immunité est acquise, le sang et les tissus deviennent de mauvais milieux pour le développement du bacille ; il en est de même quand on renforce la résistance naturelle de certains animaux, comme le lapin, au moyen d'injections préalables de cultures virulentes (3).

(1) Pour les détails, consulter HARTMANN : Revue annuelle de chirurgie, *Revue générale des sciences*, 1895, p. 937. — LEDENTU : Toxithérapie et sérothérapie des tumeurs malignes, *Gazette des hôpitaux*, 8 fév. 1896.

(2) DELBET. — Production expérimentale d'un lymphadénôme ganglionnaire généralisé chez un chien, *Acad. des sciences*, 17 juin 1895. — Sur un nouveau procédé d'hémothérapie, *Acad. de médecine*, 2 juillet 1895.

(3) ROGER. — Contribution à l'étude du charbon symptomatique, *Revue de médecine*, 1891.

A l'état normal, le sang du lapin n'est nullement bactéricide pour le bacille du charbon symptomatique ; il constitue même un excellent milieu de culture, meilleur que le sang du cobaye. Or, les recherches de Duenschmann (1) établissent que le sang du lapin normal n'a aucune action thérapeutique ; quand le lapin a reçu au préalable une certaine quantité de virus, son sang acquiert la propriété de sauver les cobayes infectés auxquels on en a injecté 2 à 5 cc. ; c'est du moins ce qui a lieu quelques jours après la vaccination, car au début le sang ou le sérum du lapin est toxique et tue le cobaye à dose de 5 à 10 cent. cubes.

Le sérum du lapin vacciné n'agit pas seulement contre l'infection charbonneuse ; il est également efficace conte l'intoxication relevant des produits solubles. Duenschmann a reconnu, en effet, que la toxine exerce une action nécrosante sur les tissus du lapin et du cobaye et que cette action est neutralisée par une dose équivalente de sérum.

Voilà donc un exemple assez intéressant d'un sérum pouvant agir à la fois contre l'agent vivant et contre sa toxine ; il n'est pas moins digne de remarque que l'action protectrice est parallèle au pouvoir bactéricide ; les deux propriétés font défaut chez les animaux naturellement réfractaires et apparaissent toutes deux après la vaccination.

Il serait intéressant de rechercher l'action du sérum des animaux vaccinés contre le microbe de la *gangrène gazeuse*. Le bacille qui provoque cette infection est, comme on sait, voisin du bacille du charbon symptomatique ; on a même pu considérer ces deux microbes comme deux variétés d'une même espèce ; leurs propriétés biologiques et pathogènes sont tellement analogues qu'il n'est pas douteux qu'on puisse arriver également à combattre la septicémie gangréneuse par des procédés semblables à ceux que nous venons d'indiquer ; ce qui confirme cette opinion c'est que, d'après Duenschmann, le sérum des animaux vaccinés contre le charbon symptomatique agit également sur l'agent de la gangrène gazeuse.

MALADIE DES PORCS.

Silberschmidt (2) a fait l'étude comparative de trois

(1) Duenschmann. — Etude expér. sur le charbon symptomatique, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 403.

(2) Silberschmidt. — Contribution à l'étude de la swine-plague, du Hog-choléra et de la pneumo-entérite des porcs, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 65.

maladies du porc qui ont été considérées comme distinctes et décrites sous les noms de *swine-plague, hog-cholera pneumo-entérite*. Il est arrivé à cette conclusion que ces trois maladies n'en faisaient qu'une et que leurs agents pathogènes n'étaient que des variétés d'une même espèce. Il y a seulement entre ces divers microbes de grandes différences dans la virulence ; les animaux vaccinés contre le virus le plus actif deviennent réfractaires aux microbes moins virulents, mais la réciproque n'est pas vraie. Or le sérum présente des variations analogues ; s'il provient d'animaux vaccinés contre la swine-plague, il est capable de prolonger la vie des animaux inoculés, mais, le plus souvent, il est impuissant à les préserver complètement ; il exerce une action analogue contre le microbe du hog-choléra. Il semble beaucoup plus facile de réussir dans les tentatives sérothérapiques contre la pneumo-entérite ; on y arrive avec le sérum d'animaux vaccinés au moyen des bacilles de la pneumo-entérite ou de la swine-plague.

Ces résultats, obtenus sur des lapins, ne sont pas encore sortis du domaine expérimental, mais il serait facile d'en faire l'application pratique.

L'étude du Hog-choléra avait déjà conduit Metchnikoff à mettre en évidence le rôle préservateur du sang des vaccinés. Seulement, d'après cet auteur, comme d'après Silbeschmidt, l'effet n'est pas dû à des propriétés bactéricides, antitoxiques ou atténuantes ; le sang agirait, non pas directement par ses propriétés chimiques, mais indirectement en stimulant les leucocytes. C'est un cas particulier d'une théorie générale que nous discuterons plus loin.

Les porcs sont fréquemment atteints d'une autre maladie infectieuse, le *rouget*, qui n'a rien à voir avec les précédentes; il est facile de vacciner les animaux contre cette maladie et, comme l'a montré Lorenz (1), d'obtenir ensuite un sérum curateur ; ce sérum, ou une préparation réduite au 1/5 du volume initial, a été étudié sur des souris grises et s'est montré très actif.

SEPTICÉMIE AVIAIRE.

La septicémie aviaire, due au vibrion avicide ou vibrion de Metchnikoff (Gamaleïa), a souvent servi aux recherches

(1) LORENZ. — Schutzimfungsversuche gegen Schweinrotlauf mit Anwendung eines aus Blutserum immunisierter Tiere hergestellten Impfpræparates. *Zeitschrift für Tiermedicin und vergleichende Pathologie*. Bd. XXI. H. 5, p. 273.

expérimentales sur l'immunité. Behring et Nissen ont montré que les cobayes vaccinés contre ce microbe fournissent un sérum qui possède au plus haut degré le pouvoir bactéricide. En même temps, ce sérum devient préventif et curateur; on peut préserver les cobayes contre une inoculation mortelle en leur en injectant soit 0 cc. 5 au point d'inoculation, soit 5 cent. cubes à une certaine distance.

Bien qu'on ait voulu restreindre l'importance des propriétés humorales dans cette maladie, il nous semble qu'il y a plus qu'une coïncidence entre l'apparition du pouvoir bactéricide et du pouvoir thérapeutique. On ne comprend pas bien l'objection des auteurs qui veulent nier le rôle des humeurs en se basant sur ce fait que les toxines se produisent en abondance dans le sérum des animaux vaccinés, plus abondamment même que dans le sérum normal; cela tendrait à prouver simplement que le sérum des vaccinés n'est pas antitoxique; or l'expérience, d'accord avec ce résultat, établit en effet que les animaux vaccinés contre le vibrion sont plus sensibles qu'auparavant à l'action des toxines; le pouvoir bactéricide suffit à leur assurer l'immunité.

Les analogies étroites qui existent entre le vibrion avicide et le vibrion cholérique devraient engager à reprendre l'étude du sérum; il faudrait chercher si, suivant le mode de vaccination des animaux, on peut les rendre insensibles au microbe ou aux toxines; dans le premier cas, seul étudié jusqu'ici, l'immunité est attribuable au pouvoir bactéricide; dans le second, si on réussit, elle serait probablement dûe à un pouvoir antitoxique.

MALADIES DES ANIMAUX DONT LES AGENTS PATHOGÈNES SONT INCONNUS.

Quelques tentatives ont été faites dans la *clavelée* par M. Duclert (1). D'après cet auteur, le sérum des animaux ayant résisté à la maladie donne l'immunité contre les inoculations virulentes et permet même de guérir les individus malades.

Nous avons poursuivi, avec M. Cadiot, des recherches sur la *maladie des chiens:* nos expériences qui ont été commencées en 1892, sont restées inédites. En voici les résul-

(1) Duclert. — Le sérum des sujets vaccinés contre la clavelée est préventif et curatif. *Soc. de Biologie,* 21 mars 1896.

tats : du sérum provenant d'un chien guéri de la maladie fut injecté à dose de 10 cc. à un chien de 7 semaines ; quatre mois plus tard, ce chien reçut une nouvelle injection de 30 cc. Deux chiens, d'une autre portée, âgés de 2 mois, reçurent en même temps, l'un 10 cc., l'autre 30 cc. du sérum. Ces animaux ne présentèrent aucun trouble, et, 6 jours plus tard, ils furent inoculés, ainsi que trois témoins de la première portée et trois de la seconde.

Ces inoculations ont été pratiquées le 6 avril 1893 avec du jetage d'un chien malade ; à tous les sujets on fit cinq piqures sur la peau de l'abdomen, et un badigeonnage sur le nez.

Du 10 au 14 avril, tous les animaux présentèrent aux points d'inoculation, une éruption spécifique ; mais chez ceux qui avaient reçu du sérum, l'éruption resta localisée au niveau des piqures ; chez les autres, elle se généralisa à la peau du ventre et des cuisses. Ces derniers eurent tous une perte d'appétit, de l'amaigrissement, du jetage et de la toux ; l'un d'eux succomba, le 2 mai, à des complications pulmonaires ; les autres se rétablirent assez vite. Les animaux traités restèrent en bonne santé, ils continuèrent à manger, ne présentèrent ni amaigrissement ni toux.

On peut donc conclure que l'injection préalable du sang provenant d'un chien guéri de la maladie avait été insuffisante pour rendre l'organisme réfractaire, mais avait suffi à augmenter légèrement sa résistance. On obtiendrait sans doute de meilleurs résultats en employant des doses de sérum un peu plus élevées.

LE SÉROTHÉRAPIE DANS LES INTOXICATIONS

En découvrant le rôle antitoxique du sang dans les infections, Behring et Kitasato ouvraient la voie à toute une série de recherches sur les intoxications. C'est Ehrlich qui, le premier, aborda ce nouveau côté de la question ; ses remarquables expériences sur l'abrine et la ricine permirent d'étendre aux toxalbumines végétales ce qui était démontré pour les toxines bactériennes (1).

En agissant progressivement, l'auteur est arrivé à faire supporter aux souris des doses de ricine 200 et même 800

(1) Ehrlich. — Exp. Untersuchungen über Immunität. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1891, p. 376 et p. 1218.

fois plus considérables que celles qui les auraient tuées auparavant. Or le sang des animaux ainsi préparés, mélangé aux solutions de ricine, en diminue notablement la toxicité; injecté aux souris et aux lapins, il leur confère l'immunité. Les résultats sont analogues avec l'abrine, seulement les animaux vaccinés contre un des deux poisons ne le sont pas contre l'autre et le sang n'agit que sur la substance contre laquelle l'animal a été prémuni.

Les résultats sont beaucoup moins nets quand on passe à l'étude des alcaloïdes végétaux. C'est qu'en effet il est très difficile de conférer aux animaux une immunité, même légère, contre ces substances. Les tentatives que nous avons faites pour augmenter la résistance des lapins à la strychine et à la nicotine nous ont donné des résultats presque complètement négatifs; on arrive tout au plus à faire supporter aux animaux la dose mortelle; encore est-il que leur sensibilité varie en plus ou en moins d'un jour à l'autre. En opérant avec le sang d'un lapin qui avait reçu pendant plusieurs semaines des doses non mortelles de nicotine, nous n'avons obtenu aucune action antitoxique. M. Calmette n'a pas eu plus de succès : des lapins ayant reçu de l'ouabaïne, du curare ou de la strychnine n'ont pas fourni de sérum actif; Robecchi, Giacosa, sont arrivés à la même conclusion négative avec la strychnine. Au contraire, Ajello (1) a vu que si le sang des animaux ayant reçu de la nicotine n'imumnise pas les autres animaux, il est capable d'augmenter un peu leur résistance et de retarder le moment de leur mort. Enfin, en injectant des doses progressivement croissantes, Fubini (2) a réussi à conférer à des cobayes une résistance notable contre les sels de morphine et a reconnu que le sang de ces animaux était devenu antitoxique.

Les animaux doués d'une certaine immunité naturelle semblent se comporter d'une façon assez variable. M. Calmette a constaté que le sang de la poule, animal peu sensible à l'ouabaïne, est sans action sur ce poison; d'un autre côté, MM. Phisalix et Contejean ont montré que les effets du curare sont annihilés par le sang de la salamandre terrestre, qui est, comme on sait, presque réfractaire à ce toxique.

(1) Ajello. — Contribute alla sieroterapia degli avvelenamenti. *La Riforma medica*, 1896, I, p. 279.

(2) Fubini. — Sieroterapia nell' avvelenamento per morfina. *Giornala della R. Acc. med. di Torino*, 1895, p. 467.

Parmi les autres poisons organiques, nous pouvons citer les peptones ; les recherches de M. Contejean (1) ont établi que l'on peut conférer au chien une immunisation passagère contre l'action anticoagulante de la peptone, en lui injectant une petite quantité du sang d'un autre chien ayant subi au préalable une injection intra-veineuse de cette substance.

Une observation, d'ailleurs unique, de M. Toulouse (2), et sur laquelle l'auteur fait les plus grandes réserves, tendrait à prouver que le sang d'un chien fortement alcoolisé peut arrêter un accès de délire alcoolique chez l'homme.

Enfin, quelques recherches ont été faites avec des poisons minéraux. M. Bouchard a annoncé que les animaux ayant reçu des sels de potasse pouvaient fournir un sérum capable de lutter contre l'action de ces sels. Ajello prétend que le sérum des animaux auxquels on a injecté des doses progressivement croissantes de sublimé, retarde la mort par ce poison. Quelques recherches que nous avons poursuivies pour préparer un sérum agissant contre l'empoisonnement phosporé, ne nous ont donné que des résultats négatifs ; il est vrai, comme nous l'avons établi il y a déjà longtemps, et comme l'ont vu Centanni et Bruschettini, qu'on n'arrive pas à accoutumer les animaux à l'action de cette substance ; les injections successives, loin d'augmenter, diminuent leur résistance.

Ces divers résultats sont pour la plupart peu encourageants ; il n'en est plus de même pour les venins contre lesquels on a préparé des sérums très efficaces (3).

Dès 1887, Sewal avait montré qu'on pouvait accoutumer l'organisme à l'action du venin des serpents. Plus tard, Kaufmann obtint des résultats semblables avec la vipère ; enfin, en 1894, Phisalix et Bertrand d'une part, Calmette d'autre part, arrivèrent simultanément à conférer aux animaux une immunité solide et à préparer un sérum antivenimeux. Les recherches récentes de Fraser (4) ont confirmé ces importants résultats.

(1) Contejean. — Influence des injections intra-veineuses de peptone sur la coagulabilité du sang chez le chien. *Soc. de Biologie,* 2 février 1895.

(2) Toulouse. — Sérum antialcoolique. *Société de Biologie,* 28 mars 1896.

(3) Pour l'action des venins, on pourra consulter notre article Intoxications du *Traité de pathologie générale,* T. I, p. 736. G. Masson, éd., Paris, 1895. — Voir aussi : Çalmette. Le venin des serpents, Paris 1896.

(4) Fraser. — Immunisation against serpents venom and the treatment of snake bite with antivenene. *British med. Journal,* 18 avril 1896.

L'immunité peut être obtenue par plusieurs méthodes. On peut employer des venins atténués par le chauffage, ou par le mélange avec des substances chimiques, telles que hypochlorites alcalins, chlorure d'or; on bien on peut injecter des doses progressivement croissantes de la substance active. Mais, d'après Calmette, le meilleur procédé consiste dans l'emploi du venin, mélangé à des quantités décroissantes d'une solution à 1/60 d'hypochlorite de chaux.

Le sérum des animaux immunisés contre le venin du cobra ou de la vipère agit sur tous les autres venins ; son action s'exerce aussi bien dans l'organisme, avant ou après l'envenimation, que in vitro ; 24 heures ou 48 heures après l'injection du sérum, l'animal résiste à une inoculation double de celle qui est mortelle ; il survit également si, une heure ou une heure 1/2 après l'inoculation, on injecte du sérum. Les résultats sont donc tout à fait semblables à ceux qu'on obtient avec le sérum antidiphtérique.

Calmette est arrivé à préparer un sérum de cheval actif au 20.000e, c'est-à-dire tel que 0 cc. 1 préserve un lapin de 2 kil. contre la dose mortelle de venin. Mais l'immunité ainsi conférée est passagère; elle atteint son maximum vers la 12e heure et a disparu en huit jours.

Le sérum antivenimeux est, comme tous les sérums, d'autant plus efficace qu'on intervient plus tôt ; il est appelé, semble-t-il, à rendre les plus grands services dans les pays où les reptiles abondent ; dans les Indes notamment, où, d'après les rapports officiels du gouvernement anglais, les serpents font périr chaque année jusqu'à 22.000 personnes. On pourra même en obtenir de bons effets dans les pays tempérés, notamment en France, où les piqûres de vipères peuvent occasionner la mort, surtout chez l'enfant. Viaud-Grand-Marais, à pu recueillir des renseignements sur 370 personnes mordues dans l'ouest de la France, il y eût 58 morts ; plus récemment, Fredet a relaté 16 observations avec 6 décès.

Nous pouvons d'autant plus avoir confiance dans ce nouveau mode de traitement que Lepinay a déjà rapporté un premier succès. Il s'agit d'un homme qui fut mordu, près de Saïgon, par un naja; on lui pratiqua, une heure plus tard, une injection de 12 cc. de sérum ; le lendemain, les accidents, déjà manisfestes au moment de l'intervention, avaient complètement disparu.

Bien qu'il soit indiqué d'employer pratiquement le sang

des animaux rendus réfractaires, il n'est pas sans intérêt de remarquer que le sang de certains animaux doués de l'immunité naturelle peut déjà rendre des services. C'est ce que Phisalix a démontré avec le sang du hérisson, animal peu sensible au venin de la vipère. Le même auteur fait remarquer que cette action protectrice n'est que l'exagération d'une propriété générale ; car le sang du cobaye, par exemple, possède un pouvoir analogue, à la condition toutefois qu'on en injecte une dose plus élevée, 15 cc. par exemple.

Les résultats encourageants obtenus avec le venin des serpents devaient tout naturellement conduire à préparer des sérums contre les venins des autres animaux, ou même à essayer le sérum actif contre le poison des ophidiens. Or, il résulte des recherches de Calmette que les cobayes vaccinés contre le venin de la vipère sont devenus réfractaires au venin du scorpion ; leur sérum présente le pouvoir de neutraliser le poison que produit cet animal.

*
* *

Si nous envisageons l'ensemble des résultats rapportés dans ce chapitre, nous voyons que les différents sérums agissent aussi bien, qu'on les injecte aussitôt après ou aussitôt avant l'inoculation virulente ; il semble même qu'on sauve plus facilement les animaux quand l'introduction des microbes fait suite à celle du sérum. Autrement dit l'effet prophylactique paraît plus marqué que l'effet thérapeutique.

La prophylaxie, ou, si l'on veut, la vaccination par les sérums a une supériorité sur la vaccination par les microbes atténués ou par les produits solubles ; c'est qu'elle exerce une action immédiate et qu'elle ne fait pas passer l'organisme par une phase préparatoire où la résistance est diminuée. En revanche, elle a une infériorité ; c'est que l'immunité qu'elle confère est peu durable, elle ne se prolonge que quelques jours ou quelques semaines. On pourrait donc dire théoriquement qu'il est utile de vacciner les individus, au moyen de cultures atténuées ou stérilisées, en vue d'une épidémie ou d'une contamination future ; mais qu'il faut recourir au sérum dans les cas pressants, surtout quand on peut craindre que le sujet soit déjà contaminé au moment ou l'on intervient.

On a donc essayé de pratiquer des injections prophylactiques de sérum dans plusieurs maladies, notamment chez

les accouchées, chez les individus ayant subi un traumatisme et chez lesquels on peut craindre le développement du tétanos, enfin et surtout chez ceux qui ont été exposés à contracter la diphtérie ou qui se trouvent dans un foyer de contagion.

Les observations recueillies dans la diphtérie sont les seules qui soient assez nombreuses pour permettre une conclusion.

Roux s'est nettement prononcé en faveur des injections préventives ; Behring est du même avis, il conseille d'introduire une petite quantité de sérum, 1 cc. du n° 1, et de renouveler les injections toutes les dix semaines. Malheureusement cette pratique ne semble pas suffisante ; la quantité administrée est trop faible pour procurer une immunité durable. Pour ne pas surcharger notre travail de statistiques, nous nous contenterons de citer le relevé de Krasnobaëff : sur 1965 individus injectés préventivement, il y eut 43 cas de diphtérie dont 3 mortels ; si on se borne aux résultats obtenus dans les hôpitaux d'enfants de divers pays, on trouve que sur 344 injections préventives, il y eut 7 cas de diphtérie dont 3 suivis de mort, ce qui donne une morbidité de 2,03 pour cent. Or, dans ces mêmes hôpitaux, chez les enfants non injectés, la morbidité est à peu près la même, 2,71 pour 100.

On pourrait facilement rapporter un très grand nombre de cas où les injections préventives n'ont pas empêché le développement de la maladie ou la terminaison funeste. Il ne semble donc pas qu'elles soient très efficaces ; cependant on pourrait en recommander l'usage si les injections étaient absolument inoffensives. Mais nous montrerons dans le chapitre suivant que les sérums peuvent provoquer des accidents, dont quelques-uns sont dangereux ; il semble même que ce soient surtout les injections prophylactiques qui comptent à leur actif le plus d'inconvénients ou de manifestations graves. C'est ainsi que Morrill injecte du sérum à tous les malades d'un hôpital ; il observe un certain nombre d'éruptions sérothérapiques chez les individus non atteints de diphtérie ; il n'en rencontre pas chez les diphtériques.

Il ne faut donc pas s'étonner que la méthode prophylactique ne tende pas à se généraliser. Nous ne croyons pas que les médecins, les expérimentateurs ou les élèves, attachés à des services de diphtériques s'inoculent de temps en temps du sérum à titre préventif ou en injectent à leur famille. Et,

vraiment, on ne peut pas leur en vouloir, s'ils attendent, pour intervenir, que le mal soit déclaré. Mais risquer, en vue d'une contagion éventuelle, heureusement fort rare, de provoquer les divers accidents sérothérapiques, nous semble une méthode peu recommandable. Si on peut y avoir recours dans certains cas déterminés, par exemple dans une famille où un enfant a déjà succombé, et où les parents tremblent pour ceux qui survivent, il ne semble pas que la méthode doive actuellement entrer dans la pratique courante. Car il n'y aurait pas de raison, d'ici quelque temps, pour ne pas s'injecter régulièrement les divers sérums prophylactiques, aussi bien celui de la fièvre typhoïde, que celui de l'érysipèle ou de la pneumonie. On devrait même renouveler souvent les injections, puisque l'immunité ainsi conférée est passagère; on s'exposerait alors à divers accidents, dont nous allons maintenant aborder l'étude.

IV

ACCIDENTS IMPUTABLES A LA SÉROTHÉRAPIE

Nous avons, dans le chapitre précédent, rapporté simplement des résultats ou des tentatives thérapeutiques; nous avons étudié l'action des sérums sans nous occuper des modifications défavorables qu'ils peuvent déterminer dans l'organisme et des accidents qu'ils peuvent provoquer. Il nous faut maintenant envisager cette importante question, qui a déjà suscité un grand nombre de travaux contradictoires; on en trouvera un excellent résumé dans la thèse qu'a écrite sur notre conseil M. Poix (1): c'est une monographie fort complète, à laquelle nous ferons de nombreux emprunts.

Manifestations cutanées. — *Abcès.* — Les injections de sérum peuvent provoquer des abcès; mais ce n'est pas là un accident attribuable à la méthode; il est bien démontré aujourd'hui qu'il s'agit d'une lésion due à un manque de soin, à une désinfection insuffisante de la peau ou des instruments, ou à une altération du sérum. Nous ne ferons d'exception que pour le sérum antistreptococcique provenant d'animaux

(1) Poix. — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique. (son action sur l'organisme, ses accidents.) *Thèse de Paris,* juin 1896.

immunisés au moyen de cultures vivantes. Il peut se faire, alors, que des microbes encore vivants se trouvent dans le liquide; nous avons pu le constater dans un cas et nous avons reconnu que ces streptocoques avaient conservé une certaine virulence. D'un autre côté, de nombreuses observations recueillies chez l'homme, établissent que ces injections peuvent déterminer des abcès, des phlegmons, des lymphangites ou des érysipèles, parfois assez graves pour avoir inspiré de sérieuses inquiétudes. Il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir le travail de M. Variot (1).

Nous ne conclurons pas, cependant, que le sérum antistreptococcique ainsi préparé doive être abandonné; il suffira, pour éviter les accidents, de prendre le sang plus longtemps après la dernière injection de culture ou de filtrer le sérum sur une bougie de porcelaine; ces précautions sont évidemment bien élémentaires, mais elles ne doivent pas être oubliées quand on livre un produit destiné à des malades.

Exanthèmes. — Les exanthèmes sont beaucoup plus importants ; ils ne sont pas dus, comme les abcès, à un défaut de préparation; ils tiennent à l'action même des sérums, et ils ne paraissent guère évitables, car ils sont provoqués aussi bien par le sérum normal que par les divers sérums médicamentaux. Ils apparaissent généralement de 3 à 4 jours après l'injection; parfois seulement au dixième ou au vingtième jour; l'âge des sujets ne semble pas avoir d'influence; et, ce qui est plus curieux, les accidents ne sont nullement en rapport avec les doses introduites; 1 ou 2 cc. ont pu provoquer des phénomènes graves, tandis que 10 ou 20 cc. du même échantillon auront été parfaitement supportés : tout dépend de la prédisposition individuelle.

Il est certains cas où les manifestations se bornent à l'apparition d'éruptions diverses, telles que urticaires ou érythèmes; d'autres fois, on voit survenir en même temps de la fièvre, des arthropathies; le syndrôme devient déjà plus grave; enfin les accidents sont tout à fait alarmants dans les cas heureusement fort rares où se produisent avec l'éruption, de l'albuminurie, des hémorragies, des troubles gastro-intestinaux, etc.

La fréquence des éruptions sérothérapiques varie énor-

(1) Variot. — Les injections de sérum de Marmorek. *Journal de clinique et de thérapeutique infantiles,* 4 juin 1896, p. 463.

mément d'un moment à l'autre, ce qui tient en partie à ce que tous les chevaux ne fournissent pas des sérums identiques ; il y en a dont le sérum provoque presque à coup sûr des éruptions, d'autres qui n'en déterminent presque jamais ; il semble aussi que les accidents sont moins fréqnents quand on a le soin de faire jeûner les animaux avant de pratiquer la saignée. Cependant on peut considérer que les éruptions se montrent dans 14 % des cas ; c'est le chiffre trouvé par Dubreuilh (1), qui a dépouillé 1946 observations. Le même auteur range les diverses éruptions d'après leur fréquence dans l'ordre suivant : urticaire, 156 obs. ; érythèmes scarlatiniformes, 46 ; érythèmes polymorphes, 31 ; érythèmes rubéoliformes, 11. Ces éruptions apparaissent généralement du cinquième au treizième jour après l'injection ; elles débutent assez souvent au niveau du point d'inoculation, envahissent plus ou moins le reste du tégument, mais, en général, respectent la figure.

L'urticaire, l'éruption la plus fréquente, ne présente rien de spécial dans son évolution ; elle est bénigne et passagère.

Les éruptions rubéoliformes ont, comme leur nom l'indique, l'aspect de la rougeole, avec laquelle on les confondrait si on se contentait d'examiner les téguments. Parfois pures, elles sont souvent mélangées à des éruptions scarlatiniformes. Celles-ci occupent de préférence le dos, les membres du côté de la flexion, plus rarement le thorax, presque jamais la face ; elles sont souvent prurigineuses, qu'il y ait ou non coexistence d'urticaire. A la suite de ces éruptions, se produit souvent une desquamation, peu marquée en général.

Sous le nom d'érythèmes polymorphes, les auteurs ont décrit tantôt des éruptions caractérisées par le mélange de plusieurs types éruptifs, tantôt des éruptions dont certains éléments devenaient bulleux. Dans quelques cas, l'éruption a pris un caractère hémorragique (2) ou s'est produite sous forme de purpura (3).

Les manifestations cutanées sont généralement passagères ; elles durent trois à six jours, mais récidivent dans un certain nombre de cas ; elles s'accompagnent souvent d'un état saburral, parfois d'arthropathies.

(1) Dubreuilh. — Exanthèmes sérothérapiques. *Congrès de médecine de Bordeaux,* 1895, p. 808.

(2) Mendel. — Hauthæmorrhagien nach Bering's Heilserum. *Berliner klinische Wochenschrift,* 1894, n° 48.

(3) Moizard et Perregaux. — 231 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. *Soc. méd. des hôpitaux,* 7 décembre 1894.

Arthropathies. — Les arthropathies post-sérothérapiques sont simplement caractérisées par des douleurs articulaires coïncidant le plus souvent avec les éruptions et n'aboutissant jamais à la suppuration. La seule observation d'arthrite suppurée publiée jusqu'ici, celle de Broca, est trop complexe pour qu'on puisse incriminer sûrement le sérum injecté.

Les arthropathies disparaissent en général avec les éruptions ; elles occupent de préférence le genou, le cou-de-pied, et s'accompagnent souvent de douleurs musculaires ou de névralgies, parfois d'œdèmes au niveau du dos des mains et des pieds.

État général. — En même temps que les éruptions et les arthropaties, le malade présente toute une série d'accidents généraux : la fièvre s'allume et atteint parfois 40° et même 41° ; il y a de l'embarras gastrique et des troubles urinaires ; tout cela ne dure que quelques jours et les malades se remettent, restant seulement pâles et fatigués ; dans quelques cas, cependant, les accidents ont pu se prolonger pendant plusieurs semaines.

Il nous faut envisager plus spécialement deux séries de phénomènes qui peuvent se montrer isolément : ce sont les hyperthermies et les troubles urinaires.

Fièvre. — C'est à M. Variot que revient le mérite d'avoir appelé l'attention sur la fièvre que provoque l'injection des sérums ; il en a établi l'existence en comparant un grand nombre de tracés ; nous pouvons, sur ce point, confirmer ses observations, car, dans notre service d'hôpital, consacré aux adultes, les malades nous arrivent presque toujours apyrétiques, il est donc très facile chez eux de constater l'hyperthermie et de la rapporter à sa véritable cause. L'accès fébrile, qui d'ailleurs est souvent assez léger et assez fugace, s'observe aussi quand on injecte le sérum à titre prophylactique chez des sujets normaux ; la température monte de quelques dixièmes de degré à deux degrés ; en même temps le pouls s'accélère et parfois devient un peu irrégulier. Ces élévations thermiques qui se produisent quelques heures, parfois un jour ou deux après l'injection du sérum, ne sont pas faites pour surprendre ; on en observe de semblables quand on injecte du sérum normal ; c'est ce qu'on a pu constater aussi bien sur l'homme que sur les animaux. L'action hyperther-

misante du sérum normal avait été signalée par nous-même, puis par Mairet et Bosc ; mais nous avions pratiqué des injections intra-veineuses. Poix a fait une étude comparative très soignée, en injectant à des lapins du sérum normal et du sérum antidiphtérique ; ces injections étaient pratiquées sous la peau et provoquaient, dans les deux cas, une hyperthermie très nette.

Modifications des urines. — Les injections de sérum semblent modifier d'une façon assez variable la quantité des urines émises. Quelques auteurs ont noté une notable diminution, d'autres une augmentation, d'autres enfin n'ont observé aucun changement ; il est possible que ces résultats contradictoires tiennent à l'état du sujet qui sert à l'expérience ; mais ce qui semble plus important ce sont les modifications qualitatives de ce liquide.

Le sérum provoque une augmentation dans l'excrétion de l'urée (Mya, Mongour, etc.) ; l'hyperazoturie dure généralement 24 heures ; puis le chiffre de l'urée s'abaisse pour revenir à la normale. En même temps il se produit une augmentation assez notable des phosphates et une légère diminution des chlorures.

Karlinski (1) opérant sur lui-même, constata qu'une injection sous-cutanée de 10 cent. cubes ne produit ni fièvre, ni modifications urinaires. Mais cette dose est un peu faible pour un adulte. Or, en injectant des quantités plus considérables, il vit survenir de l'urticaire, et une augmentation de l'urée, de l'acide urique, et de la créatinine. Ces modifications urinaires durèrent trois jours ; mais elles ne dépendaient pas de l'antitoxine, car l'auteur observa des troubles analogues avec le sérum d'une chèvre normale.

Des recherches poursuivies sur les animaux confirment pleinement les résultats obtenus sur l'homme. Nos expériences (2) et celles de Poix établissent en effet que les injections de sérum provoquent une légère polyurie, une augmentation de l'urée et des phosphates, une diminution des chlorures. Seulement, Poix a parfaitement démontré que ces diverses modifications se produisent également sous l'influence du sérum normal.

(1) Karlinski. — Beeinflusst das Diphterieheilserum irgendwie den Stoffwechsel im gesunden Organismus ? *Wiener med. Wochenschrift,* 1895, n° 8.

(2) Charrin et Roger. — Action du sérum antidiphtérique sur la nutrition. *Soc. méd. des Hôpitaux,* 14 décembre 1895.

Quand nous aurons ajouté que, d'après Heckel (1), la peptonurie s'observe d'une façon constante, et que, d'après Legendre, on peut rencontrer de l'urobilinurie, nous aurons indiqué, à peu près complètement, les modifications habituelles de la sécrétion urinaire. Mais il nous faut examiner avec plus de soin un accident beaucoup plus grave et sur lequel l'accord n'a pu se faire, nous voulons parler de l'albuminurie.

Albuminurie, néphrite. — Les opinions les plus diverses ont été émises sur les troubles que le sérum peut provoquer du côté des reins. C'est qu'en effet les observations cliniques sont toujours fort complexes et il est évidemment bien difficile de faire la part de ce qui est attribuable à l'infection principale ou aux infections secondaires et de ce qui relève du sérum. Aussi, quelques auteurs ont-ils pensé, avec juste raison, qu'il fallait étudier la question par des expériences sur les animaux. Malheureusement les résultats obtenus ont été assez contradictoires. Wissmann (2) trouva que les reins étaient congestionnés et constata au microscope, que les vaisseaux étaient gorgés de sang et les cellules des tubuli remplies de granulations réfringentes ; mais les examens histologiques ont été faits sur des pièces fraîches, car l'auteur pense que les réactifs auraient empêché de voir ces lésions. Dans les expériences de Kossorotoff (3), les altérations ont été plus marquées : il y avait hypérémie du foie et du rein, dégénérescence trouble et granuleuse des cellues. Tout autres furent les résultats obtenus par V. Kahlden (4) ; un lapin reçut 16 cent. cubes en 4 jours ; un cobaye reçut, dans le même laps de temps 12 cent. cubes ; l'examen microscopique ne démontra aucune lésoin au niveau des reins et du myocarde. Zagari et Calabrese (5) n'ont pas observé non plus de lésions rénales chez les animaux qui avaient reçu du sérum.

(1) Heckel. — Peptonurie nach Serumbehandlung der Diphteritis. *Münchener med. Wochenschrift*, , 1896, n° 8.

(2) Wissmann. — The action of the diphtheria antitoxine upon the kidneys. *Med. record*. 14 sept. 1895.

(3) Kossorotoff. — Modifications provoquées dans le sang et dans quelques viscères de lapins par l'injection sous cutanée de sérum antidiphtérique. *Vestnik Obchtchestvenoi hygieni*, Déc. 1895. (Anal. : *La presse médicale*, 1895, p. 60).

(4) Von Kahlden. — Ueber die Wirkung des Diphterieheilserum auf die Nieren und das Herz, *Centralb. für allg. Path.*, 1895, Bd VI. p. 12.

(5) Zagari e Calabrese. — Ricerche cliniche e sperimentali sulla tossina ed antitossina difterica. *La Riforma medica*, 1895, I, p. 555.

Poix a injecté à des lapins de 5 à 15 cent. cubes de sérum antidiphtérique; deux animaux reçurent même en trois fois 25 cent. cubes. L'examen histologique, pratiqué par M. Comte, ne révéla aucune altération appréciable.

Il semble donc que le sérum injecté à des lapins ou des cobayes ne produise pas d'altérations rénales. Ce résultat a évidemment une grande valeur, cependant il ne faudrait pas en exagérer l'importance et conclure que le sérum ne peut pas provoquer d'altérations chez l'homme ; car les animaux ont, sous ce rapport, une bien plus grande résistance ; tous ceux qui ont essayé de provoquer des néphrites ou de l'albuminurie chez les animaux, savent combien il est difficile de réussir, si l'on n'a pas recours à des méthodes brutales ; ils savent aussi avec quelle facilité les manifestations rétrocèdent et disparaissent. D'un autre côté, il ne faut pas oublier que les différents êtres réagissent très différemment aux divers sérums; il semble, par exemple, que le lapin soit beaucoup plus sensible que l'homme au sérum des bovidés ; mais il se peut que ce soit l'inverse pour le sérum du cheval.

Voyons donc ce qui se passe chez l'homme. Martin et Chaillou pensent que le sérum entrave l'action de la toxine sur le rein et diminue considérablement l'albuminurie. On peut admettre cette conclusisn, mais avec une certaine réserve ; il est possible que le sérum, injecté au début de l'infection, en arrêtant le processus toxi-infectieux empêche l'altération ultérieure du rein; il agirait comme le salicylate de soude qui, en s'opposant à l'évolution du rhumatisme articulaire aigu, diminue la fréquence des endocardites. Mais ce n'est là qu'une déduction ou une conception théorique ; car nous manquons de renseignements précis sur ce sujet.

Quand l'albuminurie existe, le sérum ne semble pas l'améliorer. On conçoit d'ailleurs qu'il doive en être ainsi : le sérum n'est pas plus capable de guérir une lésion rénale que le salicylate n'est capable de guérir une endocardite rhumatismale ; l'altération anatomique, une fois constituée, continue son évolution ; le sérum ne peut empêcher que son développement. Quelques auteurs cependant vont plus loin et accusent le sérum d'aggraver les lésions préexistantes ; question bien difficile à résoudre ; il serait évidemment important de s'adresser à l'expérimentation, et de voir ce que font les injections de sérum chez les animaux auxquels on a

provoqué au préalable une altération du rein. C'est ce qu'a recherché Ritter ; il a vu que le sérum, injecté à des animaux guéris d'une albuminurie artificielle, faisait réapparaître l'albumine dans l'urine. D'un autre côté, Zagari et Calabrese ont injecté du sérum à des individus atteints de néphrite chronique et n'ont pas observé une augmentation de l'albuminurie. La question reste donc en suspens ; elle mériterait d'être étudiée d'une façon complète.

Reste un dernier groupe de cas, où le sérum semble véritablement provoquer l'albuminurie ; c'est lorsque survient le syndrôme tardif post-sérothérapique. Plusieurs jours après l'injection du sérum, quand éclatent les éruptions, les arthropathies, le mouvement fébrile, on peut en même temps observer de l'albuminurie. Dans ce cas, il est bien difficile de ne pas attribuer au sérum le trouble urinaire ; car dans les diphtéries traitées par les procédés habituels, il est rare de voir l'albuminurie apparaître aussi tardivement ; d'un autre côté, ce symptôme fait partie de toute une série de troubles qui constituent une sorte d'entité clinique ; il n'y a pas de raison pour l'en séparer.

Le plus souvent, ces albuminuries sont passagères ; mais dans quelques cas, elles ont pu être inquiétantes. Ailleurs, le trouble rénal s'est traduit par de l'anurie ; ailleurs enfin, par une néphrite hémorragique (1).

Cette dernière manifestation nous semble intéressante, car, dans la génèse des accidents post-sérothérapiques, les hémorragies semblent jouer un rôle important ; les expérimentateurs avaient d'ailleurs observé déjà des hémorragies multiples à la suite de l'introduction chez les animaux de sang ou de sérum étranger.

Hémorragies. — Outre la néphrite hémorragique et les hémorragies cutanées, notamment le purpura, le sérum a pu provoquer des épistaxis et des hémorragies utérines (2). D'Astros (3) a étudié avec soin l'action du sérum sur les fonctions utérines et a constaté qu'appliqué au moment des

(1) Treymann. — Ein Fall von akuter hämorrhagischer Nephritis nach Anwendung der Behring'schen Diphtericheilserum. *Deutsche med. Wochens.* 1894. p. 51.

(2) Biggs. — Some exp. upon the production and use of diphteric-antitoxin. *Med. Record.* 20 avril 1895.

(3) D'Astros. — La sérothérapie à Marseille. *Soc. Méd. des Hôpitaux,* 19 avril 1895.

règles, il les augmente ; dans l'intervalle, il les provoque ; la métrorragie apparaît le lendemain de l'injection, ou les jours suivants ; elle coexiste généralement avec une éruption cutanée. Cependant dans un cas où le sérum fut injecté chez une femme enceinte, il ne se produisit aucun trouble dans la marche de la grossesse.

Modifications du sang. — Il est difficile de dire si les hémorragies post-sérothérapiques résultent d'une action exercée sur les vaso-moteurs ou sur le sang lui-même. Tout ce qu'on sait, c'est que le sérum détermine quelques modifications intéressantes dans la constitution du sang.

C'est surtout sur les globules blancs que s'est portée l'attention des observateurs. Bouchut, en 1868, avait signalé l'hyperleucocytose de la diphtérie, et, plus tard, à la suite de recherches poursuivies avec Dubrisay, il était arrivé à conclure que l'augmentation des leucocytes était d'un mauvais pronostic ; cette conclusion, vivement combattue, a été confirmée par Gabritschewsky (1), et, jusqu'à un certain point, par Ewing, bien que, d'après ce dernier observateur, on ne puisse baser le pronostic sur les résultats de la numération des leucocytes.

Or, contrairement au poison diphtérique, le sérum amène une diminution de la leucocytose ; ce n'est pas une action banale, que provoquerait n'importe quel sérum ; les recherches d'Ewing (2) établissent nettement qu'il s'agit là d'une action spécifique due à l'antitoxine ; l'auteur l'a parfaitement démontré par ses expériences sur les animaux et ses observations sur l'homme. L'injection de sérum antidiphtérique produit une hypoleucocytose qui dure 24 à 48 heures ; ce sont surtout les formes uninucléaires et, parmi les multinucléaires, celles qui prennent mal la couleur, qui disparaissent ; les cellules polynucléaires se colorant bien ne présentent pas de modifications. Il s'agit probablement d'une action chimiotactique négative, qui détermine une telle accumulation de leucocytes dans les viscères qu'on peut se demander, dans quelques cas, si elle n'est pas dangereuse.

Un autre phénomène non moins curieux, c'est que le sérum augmente l'aptitude des leucocytes à se laisser colo-

(1) Gabritchewsky. — Du rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1894, p. 673.

(2) Ewing. — *New-York med. Journal.* 3 août 1895.

rer ; les toxines ont justement un effet inverse. Or, dans les cas où l'injection de sérum ne fait pas réapparaître dans les leucocytes une réaction tinctoriale normale, le pronostic peut être considéré comme fatal. Si ces faits se confirmaient, il y aurait là un moyen très simple de pouvoir prédire l'évolution d'une diphtérie. Contentons-nous pour le moment de retenir les variations dans le nombre des leucocytes ; car sur ce point, les recherches de Schlesinger ont confirmé celles d'Eving : sur 24 enfants atteints de diphtérie, on vit, chez 21, l'injection du sérum faire disparaître d'abord la leucocytose, puis être suivie d'une leucocytose secondaire, d'ailleurs peu marquée.

Ces résultats ont évidemment une grande importance, étant donné le rôle dévolu aux leucocytes dans la protection de l'organisme. On conçoit donc que les auteurs aient surtout porté leur attention sur les cellules migratrices ; mais on peut regretter qu'il n'y ait pas assez d'expériences sur les variations des globules rouges. La question n'a été abordée que par Zagari et Calabrese qui ont observé une diminution du nombre des hématies et de leur richesse en hémoglobine ; ces recherches nous semblent d'autant plus intéressantes, qu'on a accusé le sérum de provoquer des états anémiques rebelles et graves ; des enfants en ayant reçu à titre préventif, seraient restés, pendant des mois, pâles, chétifs, sujets à présenter, sans cause appréciable, des éruptions furonculeuses ; il y aurait eu un trouble marqué dans leur nutrition et leur développement.

Cette conclusion trouve un appui dans les recherches de M. Arloing (1). L'auteur étudie le développement de jeunes cobayes auxquels il injecte tous les jours de petites doses de sérum normal ou de sérum antidiphtérique ; or, tandis que les témoins augmentent de 34 % du poids initial, les animaux qui reçoivent du sérum, aussi bien du sérum normal que du vaccinant, n'augmentent que de 19 ou même de 16 %. Le sérum étranger exerce donc une action nuisible, d'autant plus marqué qu'il a été administré plus longtemps. Sans doute, les quantités introduites ont été relativement plus considérables que chez l'enfant, mais on sait combien les animaux sont résistants ; d'ailleurs sans déterminer des

(1) Arloing. — Action du sérum normal et antidiphtérique sur l'organisme, *Lyon médical*, 1895, vol. 79, p. 151 et vol. 80 p. 425.

résultats aussi mauvais, il suffit que le sérum puisse troubler la nutrition, retarder le développement, pour que l'on ne passe pas cet effet fâcheux sous silence.

Autres accidents imputables au sérum. — Les autres accidents imputables au sérum ont été observés au cours du syndrôme post-sérothérapique, et ont coexisté avec des éruptions et des arthropathies.Ce sont soit des vomissements, soit des diarrhées profuses, parfois des diarrhées dysentériformes et sanguinolentes, soit des adénopathies et de la tuméfaction de la rate, soit enfin des troubles cardiaques. Ceux-ci semblent assez fréquents, au moins d'après les observations publiées à l'étranger.

Baginsky (1), qui plus tard est revenu sur son opinion première, Hunnius (2), Schrœder (3), Springorum (4) insistent sur les arythmies cardiaques, la tachycardie, le bruit de galop ; ils signalent l'œdème des extrémités, qui semble indiquer un notable affaiblissement du cœur et rapportent des observations où ces divers troubles ont été assez graves pour inspirer les plus vives inquiétudes.

Pronostic des accidents sérothérapiques. — Nous avons exposé, aussi impartialement que possible, les accidents qu'on peut attribuer à la sérothérapie ; c'est surtout avec le sérum antidiphtérique que ces manifestations fâcheuses ont été observées ; cela tient simplement à ce que ce sérum est le seul qui soit entré dans la pratique courante, car il semble bien établi que la plupart des phénomènes ne sont pas dus à l'antitoxine, mais à une action que possède tout sérum étranger.

Une injection de sérum provoque presque toujours une réaction, qui, dans la plupart des cas, ne mérite pas le nom d'accident, telle est l'élévation passagère de la température. Cependant cette réaction peut acquérir, chez certains sujets déjà malades, une intensité inquiétante ; c'est ce qui a lieu notamment chez les tuberculeux. Roux, Variot sont

(1) Baginski.—Zur Serumtherapie der Diphterie, *Berliner Kl. Wochenschrift* 1894, n° 52.

(2) Hunnius. — Behandlung der Diphterie mit Heilserum aus dem Wandsbecker Krankenhause, *Ibid.*, 1895, n° 10.

(3) Schrœder. — Ueber die Serumbehandlung bei Diphterie, *Munchener klinische Wochenschrift*, 1895, n° 14.

(4) Springorum. — Bericht über 206 mit Bering'schen Heilserum behandelte Diphterieerkrankungen, *Ibid.*, 1895, n° 31 und 32.

d'accord pour reconnaître que le sérum ne produit pas de bons effets dans ce cas : d'après Sevestre, il provoque alors certains accidents : c'est également l'opinion de Benda, de Johannessen, de Bezard : l'injection du sérum détermine une poussée congestive, absolument comme le fait l'injection de la tuberculine. Dans un cas personnel, rapporté dans la thèse de Poix, nous avons vu l'injection de 20 cc. de sérum provoquer chez un tuberculeux atteint d'angine diphtérique, une notable élévation de température et aggraver l'état général du malade : celui-ci succomba sept jours plus tard, et l'autopsie révéla des lésions tuberculeuses avancées : il est donc difficile de dire quel a été le rôle respectif de la tuberculose, de la diphtérie, du sérum dans l'issue fatale : mais nous croyons que dans les cas de diphtérie chez les tuberculeux, au moins chez les adultes, on fera mieux de s'abstenir et d'avoir recours à un simple traitement local.

Sauf ce cas particulier, les accidents vraiment graves sont ceux qui constituent le syndrôme tardif ; les phénomènes sont parfois passagers et nullement inquiétants, mais il n'en est pas toujours ainsi : on les a vus se prolonger pendant 4 et 5 semaines ; d'autres fois on a observé des manifestations vraiment terrifiantes, telles qu'anurie, et collapsus (1). Le plus souvent, il est vrai, les malades se sont rétablis, mais, dans quelques cas, ils ont succombé.

Nous arrivons ici à une question qui a soulevé de vives polémiques. La mort peut-elle être le résultat de la sérothérapie ? On se rappelle la retentissante communication de Moizard et H. Bouchard 2 et la discussion assez aigre à laquelle elle donna lieu : Guinon et Rouffilange 3 ont publié un cas analogue, et on peut facilement en trouver d'autres dans la littérature étrangère. Il est certain que plusieurs faits ne peuvent tenir devant la critique : telle est notamment l'observation si bizarre de la fille de Langerhans. Mais il en existe d'autres qui semblent plus difficiles à récuser. Un des plus curieux est le cas rapporté par Izor Alfoldi 4 : quarante-

(1) Thibierge. — Angine diphtérique associée bénigne traitée par le sérum ; accidents toxiques. *Revue des maladies de l'enfance*, mai 1895.

(2) Moizard et Bouchard. — Un cas d'angine non diphtérique traité par le sérum suivi de mort. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 juillet 1895.

(3) Guinon et Rouffilange. — Un cas d'angine membraneuse traité par le sérum de Roux ; mort avec anurie et convulsions urémiques. *Revue mens. des maladies de l'enfance*, mars 1895.

(4) Izor Alfoldi. — *Pester med. chir. Presse.* 1895, n° 10.

huit heures après une injection de 2 cc. de sérum Behring n° 1 administré à titre prophylactique, un enfant de trois ans fut pris de fièvre ; la température s'éleva à 40° en même temps qu'apparaissaient des douleurs lombaires et une forte albuminurie ; le troisième jour l'enfant eut des nausées, une éruption de pétéchies sur le corps et mourut le quatrième jour.

On pourra discuter sur le mécanisme des phénomènes, mais il n'est guère possible de ne pas établir un rapport de cause à effet, quand on voit des accidents, reproduisant un syndrôme aussi typique, apparaître quelques jours après une injection de sérum, chez un enfant jusque-là bien portant.

Il nous semble qu'on ne gagne rien à vouloir systématiquement récuser les observations ou à les interpréter de façon à ne laisser aucune responsabilité à la sérothérapie. Mieux vaut reconnaître franchement que les sérums peuvent produire quelques accidents ; quel est donc le seul médicament qu'on puisse innocenter complètement ? quelle est donc la substance active, même bien définie chimiquement, qui ne provoque jamais de troubles ? Ceux-là seuls qui veulent, à toute force, transporter les données mathématiques dans le domaine de la biologie, s'imaginent qu'on peut fixer des doses immuables et dresser un catalogue où l'on inscrira les quantités qui sont dangereuses et celles qui tuent. En réalité, les faits sont plus complexes ; l'expérimentateur lui-même doit compter avec le particularisme des animaux ; en matière de sérum notamment, des êtres de même race, de même âge, de même poids, réagissent très différemment vis-à-vis d'un même liquide ; les recherches de Hayem, de Mairet et Bosc, les nôtres, mettent ce résultat hors de conteste. Comment n'en serait-il pas de même chez l'homme, où les idiosyncrasies sont beaucoup plus marquées ? A mesure que les fonctions nerveuses se perfectionnent et se compliquent, les résultats deviennent de moins en moins fixes, en même temps que la sensibilité aux agents toxiques devient de plus en plus grande (1).

Nous conclurons que les accidents, d'ailleurs exceptionnels, qui peuvent survenir à la suite des injections de sérum, ne doivent nullement faire restreindre l'usage de la méthode,

(1) On trouvera une série de faits mettant en évidence la sensibilité individuelle aux agents toxiques dans notre article INTOXICATIONS, *Traité de Pathologie générale*, t. I, p. 849, Paris, 1895.

mais ils doivent engager simplement à la perfectionner ; s'il est vrai que la plupart des phénomènes dangereux sont dus au sérum, c'est-à-dire sont indépendants de l'antitoxine, c'est à la préparation et à l'isolement de la substance active que devraient tendre les efforts des expérimentateurs. Le jour où nous serons mis en possession d'un produit sinon pur, au moins débarrassé d'un grand nombre de substances inutiles ou nuisibles, un nouveau progrès aura été accompli ; en attendant, il faut déjà se féliciter d'une méthode thérapeutique qui a contribué, dans de larges proportions, à l'abaissement de la mortalité.

Causes et mécanisme des accidents. — Il est impossible, aujourd'hui, de soutenir que les accidents post-sérothérapiques sont dus à la diphtérie elle-même, ou bien qu'ils ne se produisent qu'après des diphtéries tellement graves que, sans le nouveau traitement, elles auraient entraîné la mort du malade. L'apparition de manifestations semblables chez des sujets sains injectés préventivement, ou chez des individus atteints d'angines non diphtériques, suffit à ruiner cette explication. D'un autre côté, des accidents identiques, non seulement les éruptions, mais les arthropathies, la fièvre, les troubles gastriques, les hémorragies, surviennent à la suite d'injections de sérums normaux ; ce n'est donc pas à l'antitoxine qu'il faut attribuer les troubles, c'est à l'introduction d'un sérum étranger.

Qu'on n'objecte pas que l'on ne produit rien de semblable en injectant du sang de cheval à des lapins, car on peut, avec d'autres sérums, obtenir des résultats comparables à ceux qui surviennent chez l'homme. Si on introduit du sang de chien chez des lapins, on provoquera souvent de l'albuminerie et des hémorragies. Les résultats sont encore plus intéressants quand on injecte à des chiens du sérum de bœuf; d'après M. Hayem, on observe de grandes différences individuelles, des résistances tout à fait dissemblables d'un sujet à l'autre ; une même injection peut ne rien produire chez un chien et déterminer chez un deuxième animal, en apparence identique au premier, des hémorragies, de l'anurie ou de l'albuminurie, et enfin la mort. C'est donc, autant qu'on peut le faire en expérimentation, la reproduction de ce qu'on voit en clinique.

Ces résultats vont nous servir à réfuter une théorie fort

ingénieuse développée par M. Sevestre (1). Cet habile clinicien divise les accidents sérothérapiques en trois groupes : ceux qui suivent immédiatement l'injection du sérum, ce sont l'élévation de la température et l'accélération du pouls; les accidents précoces, qui, comme les précédents, relèvent du sérum : c'est l'urticaire fugace, mais souvent récidivante, apparaissant du 4e au 6e jour. Puis viennent les accidents graves, accidents tardifs, comprenant les divers exanthèmes, l'albuminurie, les arthropathies ; pour ceux-là, l'auteur rejette l'action du sérum et incrimine l'influence des streptocoques : ce seraient des infections secondaires.

La conception de Sevestre ne semble pas compter de nombreux partisans. Netter, Legendre, Variot, l'ont rejetée et, pour notre part, nous la croyons difficilement acceptable. Car, nous avons beaucoup insisté sur ce point, le sérum provoque les mêmes accidents chez les individus atteints d'affections chroniques ou chez les sujets normaux. Tout ce qu'on pourrait admettre à la rigueur, c'est que le sérum a pu, en troublant l'organisme, permettre le développement des microbes jusque-là inoffensifs ; il ne répugne nullement d'accorder que certains accidents sont d'ordre infectieux ; il est possible, par exemple, que les diarrhées dysentériformes soient dues à une pullulation des microbes intestinaux ; au cours d'un grand nombre d'intoxications, nous observons des faits analogues ; pour prendre un exemple bien connu, il suffit de considérer la stomatite ou l'entérite mercurielle ; ce sont les microbes de la bouche ou de l'intestin qui amènent ces lésions, mais leur action n'est devenue possible que grâce à l'intervention du mercure ; la stomatite et l'entérite mercurielles doivent rester dans le cadre des affections toxiques ; il en est de même des accidents post-sérothérapiques.

Parmi les substances que renferme le sérum, ce sont probablement les albumines qui agissent. Les nombreuses recherches expérimentales qui ont mis en lumière les dangers des transfusions hétérogènes, ont établi que tous les accidents relèvent des matières albuminoïdes. Les travaux de Mairet et Bosc ont montré d'autre part qu'en chauffant le sérum entre 56 et 59°, on abolit son pouvoir coagulant et son pouvoir globulicide, mais on laisse intacte son action toxique ;

(1) Sevestre. — Des accidents imputables à la sérumthérapie ou au streptocoque dans la diphtérie, *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 19 juillet 1895.

ce n'est donc pas en détruisant les globules du transfusé ou en déterminant des coagulations dans les vaisseaux que le sang provoque des accidents.

Pour le moment, on ne peut pénétrer plus avant dans le mécanisme des phénomènes; on ne sait s'il faut incriminer l'action directe de l'albumine étrangère, l'action de ses produits de dédoublement, ou s'il faut invoquer la formation secondaire de produits nocifs dans l'intérieur de l'organisme.

V

MODE D'ACTION DES SÉRUMS THÉRAPEUTIQUES

Le sérum des animaux naturellement réfractaires n'est pas ou presque pas thérapeutique ; pour entraver la marche des infections, il faut employer du sang ou du sérum d'un animal vacciné.

Voilà une double conclusion qui découle de tous les faits que nous avons réunis dans les précédents chapitres. On s'en étonnera moins si l'on étudie les causes et le mécanisme de l'immunité, et si l'on tient compte des profondes modifications qui surviennent dans la constitution du sang à la suite des vaccinations.

Voyons d'abord ce qui se passe à l'état normal.

Chez tous les êtres, le sang ou le sérum représente, pour les microbes, un milieu assez inhospitalier.

Si l'on injecte dans les veines d'un animal une certaine quantité d'une culture, si, faisant ensuite des prises successives de son sang, l'on y recherche les microbes, on voit que leur nombre va diminuant avec rapidité : au bout de quelques heures le sang est devenu stérile. Les microbes se sont accumulés dans les organes où ils vont végéter et d'où ils envahiront de nouveau le sang dans les derniers moments de la vie. Le sang rejette donc les agents pathogènes vivants comme il rejette les poisons solubles ou les sels minéraux qu'on y introduit : on sait, par exemple, que la strychnine injectée dans les veines se dépose rapidement dans les tissus ; au moment où l'animal présente les convulsions caractéristiques de cet empoisonnement, son sang ne contient pas

d'alcaloïde, ou n'en contient que des traces infimes. Le sang a donc la propriété de maintenir automatiquement sa constitution fixe et invariable ; il se débarrasse de tout élément anormal, figuré ou soluble, qu'on y fait pénétrer.

Les expérimentateurs qui ont recherché par quel mécanisme les microbes disparaissent si vite de la circulation, ont reconnu que le sang a le pouvoir de détruire ces agents pathogènes, d'entraver leur développement, de modifier leurs formes, de troubler leurs fonctions, de neutraliser leurs sécrétions. Ces faits ont conduit tout naturellement à la théorie chimique ou humorale de l'immunité, à la théorie bactéricide, comme on dit parfois.

Grohmann (1), Fodor (2) furent les premiers à constater qu'en dehors des vaisseaux, le sang défibriné détruit une partie des microbes qu'on y introduit. La question a été reprise par Flügge (3) et par ses élèves, Nüttal (4), Nissen (5), qui ont opéré avec du sang défibriné, par Behring (6), Buchner (7), qui se sont servis du sérum. Par la méthode des cultures sur plaques, les auteurs ont démontré qu'une partie des bactéries introduites dans le sang d'un animal ou d'un homme normal, ne tardent pas à périr ; celles qui persistent finissent par prendre le dessus et par se développer.

Mais, en poursuivant l'étude de la question, on n'a pas tardé à s'apercevoir qu'il n'y a souvent aucun rapport apparent entre l'action du sang et la résistance innée. Nüttal, par exemple, a constaté que le sang du lapin, animal très sensible au charbon, est plus bactéricide que le sang du chien, animal plus résistant. Nous avons vérifié ce résultat et nous avons reconnu, de même, que le bacille du charbon symptomatique se développe mieux dans le sérum du lapin, qui est

(1) Grohmann. — Ueber den Einfluss des zellenfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Dorpat, 1884.

(2) Fodor. — Die Fähigkeit des Blutes Bacterien zu vernichten, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1887.

(3) Flugge. — Studien über Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität, *Zeitschrift für Hygiene*, 1888.

(4) Nuttal. — Exp. über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers, *Ibid.*, 1888.

(5) Nissen. — Zur Kenntniss der bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes, *Ibid.*, 1889.

(6) Behring. — Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand, *Centralb. für klinische Medicin*, 1888.

(7) Buchner. — Ueber die bacterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums, *Centralb. für Bakteriologie*, 1889.

presque réfractaire, que dans celui du cobaye, dont la réceptivité pour ce virus est fort grande.

Ces contradictions bizarres ont suffi à faire mettre en doute par bien des auteurs le rôle du sang dans le mécanisme de l'immunité. Il nous semble, en réalité, que le problème est mal posé. C'est vouloir accumuler les difficultés et faire naître, comme à l'envi, les causes d'erreur, que de comparer entre eux des animaux dissemblables. Il faudrait, en effet, pouvoir évaluer toute une série de facteurs dont plusieurs sont peu ou pas connus. S'il est indispensable de tenir compte du nombre des microbes introduits et de la rapidité de leur développement, il faut faire une place encore plus importante aux produits qu'ils sécrètent ; parmi ceux-ci, les uns sont toxiques, les autres favorisent l'infection en paralysant les moyens de défense, en transformant en quelque sorte l'organisme, en l'adaptant à la végétation de l'envahisseur ; il faudrait donc connaître comment se font les sécrétions microbiennes dans le sang des divers animaux ; il faudrait surtout être renseigné sur la puissance réactionnelle de ceux-ci ; il faudrait, par une étude comparative, déterminer le pouvoir des phagocytes et savoir quelle est la résistance que les cellules, les tissus, le système nerveux opposent aux toxines microbiennes. Supposons, par exemple, que les cellules du chien soient plus difficilement empoisonnées par les toxines charbonneuses que les cellules du lapin ; bien que le sérum du chien soit moins bactéricide, son immunité pourra être plus grande; l'action du sang est suffisante, étant donnée la résistance des éléments anatomiques; réciproquement, elle est trop peu marquée chez le lapin, eu égard à la sensibilité de ses cellules. On voit donc à combien de difficultés on se heurte et combien on a de questions préalables à résoudre si l'on veut étudier l'immunité naturelle. Le problème devient, au contraire, beaucoup plus simple si on envisage l'immunité artificielle telle qu'elle se développe après la vaccination. On compare alors des animaux de même espèce, ayant primitivement une même activité de leurs phagocytes et une même résistance de leurs cellules.

La question est, dès lors, bien posée et les résultats sont facilement appréciables. Aussi l'étude de l'immunité artificielle a-t-elle conduit à des résultats pratiques; on est arrivé ainsi à se convaincre du rôle capital que jouent les modifications chimiques des humeurs dans le mécanisme de l'immu-

nité et de la prédisposition, et à comprendre le mode d'action des sérums thérapeutiques. Mais, pour se faire une opinion exacte, il faut rechercher toutes les modifications que peuvent subir les microbes dans le sérum des vaccinés ; on ne se contentera pas d'étudier leurs variations numériques : on envisagera successivement leur destruction, la rapidité de leur développement, les changements survenus dans leurs formes, leurs fonctions, leur pouvoir pathogène.

Action bactéricide du sérum chez les animaux vaccinés. — Les premiers auteurs qui ont recherché si les propriétés bactéricides augmentaient à la suite de la vaccination sont arrivés à des résultats généralement négatifs : ils étudiaient la végétation des microbes dans des bouillons fabriqués avec les tissus des animaux réfractaires. Or, tandis que Schottelius constatait que le bacille du rouget pousse difficilement dans les milieux de culture préparés avec les muscles des animaux ayant succombé à cette affection, Bitter, par contre, arrivait à un résultat différent. Mais, dans tous les cas, on faisait subir une altération aux tissus, et nous savons aujourd'hui que le chauffage détruit les propriétés bactéricides des matières albuminoïdes.

Pour réaliser une expérience concluante, il importait donc d'étudier comparativement le développement des microbes dans les humeurs des animaux normaux et vaccinés. Les premières tentatives ne furent guère concluantes. Metchnikoff (1) vit la bactéridie s'atténuer dans le sang des moutons vaccinés; mais il avait opéré sur le sang total, c'est-à-dire contenant encore ses éléments figurés, et c'est à leur intervention que l'auteur rapporta l'effet obtenu. D'un autre côté, Gamaleïa (2) constata que, pendant les quatorze jours qui suivent la fièvre charbonneuse, l'humeur aqueuse est bactéricide ; mais cet état est passager et l'auteur ajoute qu'il ne dure pas, malgré la persistance de l'immunité. Vers la même époque, Nüttal reconnut que le sang défibriné d'un mouton vacciné contre le charbon détruisait plus de microbes que le sang d'un mouton neuf. Toutefois l'auteur n'osa tirer aucune conclusion de ses expériences. « Les résultats que j'ai rapportés, dit-il, peuvent être entachés d'erreur, parce

(1) Metchnikoff. — Sur l'atténuation des bactéridies charbonneuses, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.

(2) Gamaleïa. — Etude sur la vaccination charbonneuse, *Ibid.*, 1888.

que, dans d'autres recherches, le nombre de bacilles qui s'est détruit, dans divers échantillons du même sang, a présenté d'aussi grandes variations » (1).

C'est alors que nous avons abordé l'étude de la question (2); nos premières recherches nous ont montré que le sérum des animaux vaccinés contre le bacille pyocyanique représente un mauvais milieu de culture pour cet agent; le développement s'y fait beaucoup plus lentement que dans le sérum des animaux neufs ; mais pour bien mettre les différences en relief, il faut avoir soin de semer dans le sérum de petites quantités de culture et de faire chaque jour un examen; car, au bout de trois ou quatre jours, les microbes se sont développés dans le sérum des vaccinés, et les différences finissent par s'effacer.

Ces premiers résultats nous conduisirent à rechercher ce qui surviendrait dans d'autres infections. Nous avons étudié alors le charbon symptomatique (3). Des cobayes ont été vaccinés, puis de huit à vingt-deux jours après l'inoculation d'épreuve, on leur a pris du sang : leur sérum a été ensemencé comparativement avec du sérum de cobayes neufs. Les différences dans le développement ont été d'autant plus sensibles que les quantités semées étaient moins considérables. C'est ainsi qu'en introduisant dans 3 cc. de sérum 0 cc. 08 à 0,1 de sérosité charbonneuse, on constate le lendemain que la végétation a commencé dans tous les tubes, mais qu'elle est moins accusée dans le sérum des vaccinés ; le deuxième jour, les différences sont bien plus appréciables ; rien qu'à l'aspect macroscopique, on reconnaît que le développement est plus abondant dans le sérum des cobayes normaux, qui est complètement opaque, et l'examen microscopique montre que ce sérum renferme un bien plus grand nombre de bacilles.

Dans plusieurs cas, où les cultures avaient été maintenues à une température peu élevée, 25° par exemple, nous avons trouvé, au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, un abondant développement de bacilles dans le sérum des

(1) Nuttal. — Exp. über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers, *Zeitschrift für Hygiene*, 1888, p. 388.

(2) Charrin et Roger. — Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés, *Société de Biologie*, 1889.

(3) Roger. — Nouvelles recherches sur les propriétés microbicides du sérum, *Ibid.*, 1890. — Contribution à l'étude expér. du charbon symptomatique, *Revue de médecine*, 1891.

cobayes normaux, alors que les tubes contenant le sérum des vaccinés étaient restés stériles. Ce n'est qu'au bout de quelques jours que la végétation commence dans ces derniers ; il va sans dire que les différences entre les deux échantillons sont d'autant moins sensibles qu'on s'éloigne davantage du moment où a été fait l'ensemencement.

Les résultats sont semblables et même encore plus nets chez le lapin, ce qui tient peut-être à ce que le sérum de cet animal laisse pousser plus facilement le bacille du charbon symptomatique. On constate en effet, au bout de vingt-quatre heures, que le sérum des animaux normaux est entièrement trouble, tandis que le sérum des vaccinés est complètement ou presque complètement clair. Les jours suivants, la végétation s'accuse dans le sérum des vaccinés, tout en restant inférieure à ce qu'elle est dans le sérum normal : les différences sont d'autant moins marquées que les cultures sont plus anciennes.

Peu de temps après nos premières recherches, parurent les mémoires de Behring et Nissen (1) et de Zasslein (2), qui vinrent donner une certaine extension aux faits par nous observés.

Behring et Nissen ont établi en effet que la vaccination du cobaye contre le vibrion de Metchnikoff, donne au sérum de cet animal un pouvoir bactéricide qui fait défaut à l'état normal. Les auteurs font remarquer à ce propos que la substance qui prend naissance dans ces conditions a une action en quelque sorte spécifique : elle ne prémunit pas le cobaye contre un autre microbe, le bacille du charbon par exemple ; inversement la protéine défensive qui se trouve dans le sang du rat et le met à l'abri de l'infection charbonneuse, n'agit pas sur le vibrion de Metchnikoff et ne donne pas d'immunité contre cet agent.

Zasslein a étudié le vibrion du choléra ; il a établi que la vaccination contre cette bactérie augmente les propriétés bactéricides du sang. Des constatations analogues ont été faites avec d'autres microbes, avec le rouget du porc (Emmerich et Mastbaum), avec le pneumocoque, etc.

Cependant on ne tarda pas à citer quelques exceptions,

(1) Behring und Nissen. — Ueber bacterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten, *Zeitschrift für Hygiene*, 1890.

(2) Zasslein. — Sulla vaccinazione del cholera, *Rivista clinica. Archivio italiano di clinica médica*, 1890.

qui semblèrent, à un moment, devoir ôter toute importance, ou du moins tout caractère de généralité, au rôle du sérum dans le mécanisme de l'immunité artificielle. La première est celle que nous avons fait connaître en étudiant le streptocoque de l'érysipèle ; mais nous avons montré en même temps que l'anomalie, dans ce cas, n'est qu'apparente. C'est qu'en effet il ne suffit pas d'envisager le pouvoir bactéricide du sérum ; il ne suffit pas de savoir si ce liquide est capable de détruire les microbes ou de retarder leur développement. Il faut rechercher encore ce que deviennent les propriétés des germes qui résistent et se développent. Cette remarque nous conduit à étudier les modifications que le sérum impose à la morphologie des microbes et à leurs fonctions.

Action du sérum sur la morphologie des microbes. — Les modifications morphologiques des microbes s'observent déjà en pratiquant des cultures dans le sang normal. C'est ce que nous avons reconnu dès 1889, en étudiant les cultures de la bactéridie charbonneuse dans le sérum d'animaux de diverses espèces. Chez le cobaye, on observe de beaux filaments, régulièrement segmentés, comme dans le bouillon ; chez le lapin, ce sont des bâtonnets isolés ou réunis deux à deux ; chez la grenouille, il se forme des chaînettes fort longues, mais d'une minceur extême ; elles sont segmentées à des intervalles variables. Dans le sérum du chat et du chien, on trouve, au bout de vingt-quatre heures, des bâtonnets assez longs, fort épais, isolés ou réunis par paires ; le protoplasma est coloré d'une façon inégale ; les bords des éléments sont souvent irréguliers, sinueux ; leurs extrémités effilés ou au contraire renflées en massues ; ailleurs, on trouve des dégénérescences partielles du protoplasma et de vraies formes involutives.

Ces premiers faits, confirmés et complétés par Pane (1), Pernisse et Alessi (2), nous conduisirent à étudier ce qui se passe dans le sérum des animaux vaccinés. Les résultats ne furent pas moins curieux. Pour le bacille pyocyanique, nous avons vu, dans le sérum normal, de petits bâtonnets analogues à ceux qu'on observe dans les bouillons de culture. Dans le sérum des animaux réfractaires, l'aspect est tout

(1) Pane. — Sull' azione del bacillo del carbonchio nel cane, *La Riforma medica*, 1891, t. III, p. 722.

(5) Pernisse e Alessi. — Sulla disposizione alle malattie infettive, *Ibid.*, p. 848.

autre : les microbes sont réunis en chaînettes de longueur variable, composées de six à dix segments. La largeur de ces strepto-bacilles est inférieure à celle des bacilles normaux ; la longueur des segments est variable : il y en a d'extrêmement courts, ayant sensiblement la moitié d'un bacille normal ; beaucoup atteignent, quelques-uns dépassent la longueur habituelle ; généralement, tous les segments d'une même chaînette ont à peu près les mêmes dimensions ; on observe en outre des diplo-bacilles et quelques bacilles isolés ; mais ceux-ci sont peu nombreux. Le protoplasma de ces éléments se colore moins bien qu'à l'état normal et il n'est pas rare d'y trouver des taches claires. Enfin, ces éléments ont une grande tendance à se grouper et à s'enchevêtrer en petits amas.

Si nous envisageons le charbon symptomatique, nous observons des différences non moins marquées. Dans le sérum normal, ce sont de beaux bacilles, la plupart sporulés, isolés, ou réunis par deux, offrant en un mot les divers aspects qu'ils affectent dans la sérosité qu'on recueille sur l'animal. Le sérum des cobayes vaccinés contient des formes semblables. Mais, à côté de ces individus normaux, on en trouve de profondément altérés ; ce sont des chaînettes, formées d'éléments très grêles ou de petits bâtonnets à protoplasma mal coloré, souvent réunis en amas ; ces bacilles peuvent quelquefois revêtir un aspect encore plus bizarre : leur longueur diminue à tel point qu'on pourrait, au premier abord, penser à une contamination accidentelle par des streptocoques ; il suffit de reporter dans d'autrès milieux une goutte de la culture pour constater qu'il ne s'est pas glissé d'impuretés.

Un fait curieux, c'est que les altérations morphologiques, si marquées dans le sérum des cobayes vaccinés, ne s'observent guère quand on étudie le sérum du lapin ayant reçu des inoculations préventives.

L'action qu'exerce le sérum sur la morphologie de certains microbes explique, avons-nous dit, l'aspect que présentent parfois les cultures. Nous devons insister un instant sur ce fait, car il a été le point de départ de recherches extrêmement importantes de la part de différents expérimentateurs et notamment de Gruber.

Pouvoir agglomérant du sérum. — Les cultures qui sont pratiquées dans le sang des animaux vaccinés présentent un

aspect particulier tenant au retard apporté dans le développement ou aux modifications imposées à certaines fonctions ; mais en même temps, on peut observer une agglomération des éléments figurés qui donne au milieu de culture un aspect grumeleux tout à fait caractéristique. Comme a bien voulu le faire remarquer M. Bordet (1), nous avons été les premiers à faire cette observation (2) ; en étudiant le développement du bacille pyocyanique dans le sérum de lapins normaux et vaccinés, nous avons constaté que dans ce dernier milieu, les microbes, souvent réunis en chaînettes, ont une grande tendance à s'agglutiner et, au lieu de nager librement comme les bacilles normaux, ils s'enchevêtrent et forment de petits amas ; c'est ce qui explique l'aspect des cultures : celles-ci, en effet, restent claires et transparentes ; les microbes gagnent le fond du vase où ils sont réunis en grumeaux, qui s'éparpillent quand on agite le tube, pour retomber quand on le laisse au repos.

M. Metchnikoff (3) fit des observations analogues avec le vibrion avicide, puis avec le microbe de la pneumonie ; mais il reconnut, plus tard (4), que cette propriété agglutinante n'appartient pas à tous les sérums d'animaux vaccinés ; elle fait défaut, par exemple, chez les animaux immunisés contre la pneumo-entérite des porcs.

Gruber (5) a repris la question en modifiant complètement la méthode et a eu le mérite d'introduire ainsi un nouveau procédé fort simple pour déterminer si un sérum provient ou non d'un animal vacciné. Il prend une petite quantité de culture et la mélange sur une lamelle avec du sérum ; si celui-ci provient d'un animal normal, les microbes restent disséminés ; s'il provient d'un animal vacciné, ils s'agglomèrent et s'agglutinent. Gruber a observé ce résultat avec les microbes du choléra et de la fièvre typhoïde, et a reconnu que le phéno-

(1) Bordet. — Sur le mode d'action des sérums préventifs, *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896.

(2) Charrin et Roger. — Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. *Soc. de biologie*, 23 novembre 1889.

(3) Metchnikoff. — Etudes sur l'immunité (4e mémoire), *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 473-474.

(4) Metchnikoff. — Etudes sur l'immunité (5e mémoire), *Ibid.*, 1892, p. 294.

(5) Gruber. — Theorie der aktiven und passiven Immunitat gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitprozesse, *Munchener med. Wochenschrift*, 1896, p. 206. — Gruber und Durham. Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. *Ibid.*, n° 13.

mène est d'autant plus net que l'animal est plus fortement immunisé.

L'auteur admet que le sérum contient une substance agglutinante, qu'il appelle *glabrine* ou *glabrificine,* et qui paraît gonfler la cuticule des bactéries; la membrane deviendrait perméable aux alexines, c'est-à-dire aux substances non spécifiques bactéricides, qui pourraient ainsi détruire ou léser le protoplasma bactérien.

Cette propriété du sérum disparaît, comme le pouvoir préventif, par un chauffage à 70°.

Tout en confirmant les faits, Bordet formule quelques réserves sur l'interprétation ; il fait remarquer que l'agglutinement ne se produit pas seulement quand on opère avec des microbes ; on peut observer le même phénomène en faisant agir du sérum de lapin sur des globules rouges de cobaye ou en mettant en contact du sérum de cheval avec des hématies de cobaye ou de lapin.

Les recherches que nous poursuivons actuellement sur le muguet (1) nous ont permis d'étudier plus facilement que lorsqu'on emploie des microbes, le phénomène de l'agglutinement.

Nous avons reconnu en effet, qu'en injectant des doses progressivement croissantes et en opérant avec de grandes précautions, on peut arriver à conférer au lapin une immunité assez marquée contre l'infection par l'oïdium albicans. Or, le sérum des animaux ainsi préparés jouit de propriétés agglutinantes très nettes. Si l'on y fait une culture, on voit les parasites se réunir au fond du tube sous forme de petits grains arrondis, parfois agglomérés, de façon à former une masse assez consistante. Au microscope, on constate facilement que cet aspect est du à la cohésion des mycolevures; mais on constate en même temps que leur forme est modifiée; la cuticule périphérique est gonflée considérablement, ayant jusqu'à dix ou douze fois la largeur normale ; elle a l'aspect d'une membrane hyaline, parfois striée, à bords légèrement festonnés; c'est par la cohésion et la fusion de ces cuticules hyalines que se fait l'agglutinement des myco-levures. Des modifications analogues peuvent s'observer quand on fait agir sur des éléments normaux le

(1) Roger. — Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'oïdium albicans. *Société de Biologie,* 4 juillet 1896.

sérum d'un animal vacciné. Voilà donc des faits qui viennent confirmer, pour un parasite relativement élevé, les résultats obtenus par nous-même et par Gruber avec diverses bactéries.

Phénomène de Pfeiffer. — Ce n'est pas seulement en dehors de l'organisme qu'on peut provoquer ces profondes modifications dans la morphologie des microbes ; les recherches de Pfeiffer (1) nous ont fait connaître des changements encore plus importants qui peuvent s'observer chez l'animal vacciné.

Il suffit d'injecter dans le péritoine d'un cobaye fortement vacciné, 1 cc. d'une culture du bacille virgule, ou bien d'introduire dans le péritoine d'un cobaye neuf la même culture mélangée à du sérum d'un animal vacciné. En reprenant le liquide au bout de 10, 20 ou 30 minutes, on voit que beaucoup de vibrions ont péri, et se présentent sous l'aspect de petites sphères immobiles. Le liquide péritonéal, ne contenant à ce moment qu'un très petit nombre de phagocytes, Pfeiffer conclut à une destruction extra-cellulaire des vibrions, et rattache ce phénomène à l'action bactéricide des liquides sécrétés par les cellules du péritoine et par les leucocytes.

Cette découverte a une portée générale, car elle a pu être vérifiée dans d'autres cas, notamment chez les animaux vaccinés contre la fièvre typhoïde.

Tout en admettant la réalité du phénomène, Metchnikoff propose une autre interprétation. D'après ce savant (2), il s'agit, non d'une sécrétion bactéricide des cellules endothéliales, ni même des leucocytes, mais de l'action d'une substance échappée des leucocytes morts ou avariés ; c'est ainsi qu'on peut considérer le phénomène de Pfeiffer comme un acte de phagocytose, ou plutôt comme un processus phagolytique. Voilà déjà une légère concession, c'est-à-dire une tendance conciliatrice entre les théories exclusives, humorales ou phagocytaires.

Action du sérum sur les fonctions des microbes; Atténuation de la virulence. — Dès le début de nos recherches sur les

(1) Pfeiffer. — Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch baktericide Prozesse, *Zeitschrift fur Hygiene*. 1894. Bd. XVIII, p. 1.

(2) Metchnikoff. — Sur la destruction extra-cellulaire des bactéries dans l'organisme, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 433.

propriétés bactéricides des sérums, nous avions indiqué la possibilité d'observer une action manifeste sur certaines fonctions microbiennes. Quand on opère avec un animal vacciné contre un microbe chromogène, on voit que le sérum s'oppose à la formation du pigment ; le trouble peut être assez profond pour persister quand on fait un réensemencement sur un milieu indifférent, sur de l'agar par exemple.

Avec le bacille du charbon symptomatique, on constate nettement une diminution de la fonction gazéigène : mais ce résultat dépend peut-être simplement d'un défaut de développement ; il ne présente d'ailleurs, comme le précédent, qu'un intérêt théorique ; ce qui est plus utile, c'est de déterminer les modifications de la fonction véritablement importante, de la fonction pathogène.

Les recherches entreprises avec le sérum des animaux naturellement réfractaires n'ont donné que des résultats contradictoires ; les uns admettent que les microbes s'atténuent, les autres soutiennent qu'ils s'exaltent. Tous les faits accumulés par Petruschky, Lubarsch, Pekelharing, Ogata et Yasuhara ont été contredits par les adversaires des doctrines humorales, de sorte qu'il est impossible actuellement de se faire une opinion ferme.

Au contraire, en étudiant l'immunité artificielle, on arrive à des résultats que leur netteté rend incontestables. Rien n'est instructif, à ce point de vue, comme l'histoire du streptocoque de l'érysipèle (1). On sait que le développement de ce microbe se fait avec la même facilité dans le sérum des animaux neufs et dans celui des vaccinés. Seulement, les propriétés pathogènes sont bien différentes ; les microbes provenant du sérum des vaccinés sont beaucoup moins virulents que ceux qui ont poussé dans le sérum des animaux neufs ; injectés sous la peau, ils produisent une lésion légère, rapidement curable, tandis que les cultures dans le sérum des animaux neufs provoquent un violent érysipèle, souvent mortel. Les différences sont semblables quand on pratique des inoculations par la voie intra-veineuse ; suivant la virulence du germe originel et l'état d'immunité de l'animal qui fournit le sérum, on verra la culture provoquer une maladie chronique

(1) Roger. — Modification du sérum à la suite de l'érysipèle. *Soc. de Biologie*, 1890. — Rôle du sérum dans l'atténuation des virus. *Revue générale des sciences*, 1891.

ou ne produire aucun trouble appréciable, alors que les témoins succombent en quelques jours.

Ce n'est pas seulement à la suite de la vaccination contre le streptocoque que le sérum acquiert la propriété d'atténuer les germes contre lesquels on a prémuni l'animal. Nous avons montré qu'il en est de même pour le pneumocoque ; et Issaeff a reconnu que l'œdème d'un lapin vacciné, inoculé avec du pneumocoque, renfermait, au bout de 14 heures, des microbes vivants, mais dénués de virulence.

Des démonstrations analogues ont été données par Beumer et Peiper pour la fièvre typhoïde, par Courmont et par Viquerat pour le staphylocoque, par Nicolas pour le bacille diphtérique, etc.

Si les faits sont indéniables, l'explication n'a pas été admise sans protestation. On a objecté qu'il s'agissait, dans nos expériences, non d'une atténuation du virus, mais d'une action curative du sérum. En inoculant la culture développée dans les humeurs des vaccinés, on introduit évidemment une certaine quantité de sérum ; celui-ci, dit-on, renforce la résistance de l'organisme, sans exercer d'action sur les germes microbiens.

Pour connaître la valeur de l'objection, nous injectons à des lapins quelques gouttes d'une culture de streptocoque, développée dans du sérum normal ; en même temps nous introduisons 1 à 2 centimètres cubes de sérum d'un lapin vacciné ; certains animaux reçoivent les deux liquides séparément, c'est-à-dire, soit l'un après l'autre, soit simultanément par deux veines différentes ; chez d'autres, les deux liquides sont introduits ensemble, après avoir été mélangés ; dans ce dernier cas, la mort est toujours plus tardive, parfois même il ne se produit aucun trouble notable. Il est évident que si le sérum agissait en augmentant la résistance de l'organisme infecté, la survie devrait être la même dans les deux séries ; puisqu'il n'en est pas ainsi, il faut admettre que le sérum de l'animal vacciné porte ses effets sur le streptocoque, qu'il le dépouille d'une partie de sa virulence. Cette action est presque instantanée : il suffit d'un contact de quelques secondes pour que l'agent pathogène soit atténué.

Courmont (1) est arrivé, par une méthode différente,

(1) Courmont. — Sur les propriétés bactéricides ou microbiophiles du sérum de lapin, suivant que cet animal est vacciné contre le staphylocoque pyogène ou prédisposé à cette infection. *Archives de Physiologie*, janvier, 1895.

à des conclusions semblables ; il cultive le staphylocoque doré en série comparative dans du sérum d'animaux normaux et d'animaux vaccinés ; après plusieurs passages successifs dans les deux milieux, il reporte la culture sur du bouillon ordinaire et reconnait que la virulence s'est maintenue intacte dans le sérum normal, qu'elle a diminué ou disparu dans le sérum provenant de l'animal rendu réfractaire.

On doit à Viquerat (1) des expériences fort curieuses sur ce sujet ; cet auteur opère sur une chèvre vaccinée contre le staphylocoque ; il lui injecte sous la peau 10 cc. du pus très virulent d'une ostéomyélite ; il fait ainsi un abcès artificiel, qui persiste pendant des mois sans provoquer de réactions. Or, au bout de trois semaines, il ne s'est pas produit trace de phagocytose ; l'abcès renferme toujours autant de microbes, mais ceux-ci ont perdu leur virulence ; vient-on à injecter à la chèvre de grosses quantités de cultures filtrées de staphylocoque, on rend leur action pathogène, aux microbes qui s'étaient atténués.

Nous pouvons citer encore les intéressantes recherches de Nicolas (2) sur le bacille de la diphtérie ; l'auteur inocule trois animaux : l'un d'eux avec une culture faite en série dans du bouillon ; l'autre avec une culture dans du sérum normal, le troisième avec une culture provenant du sérum d'un vacciné. Seulement, afin d'éviter l'action thérapeutique du sérum, il a soin de reporter les trois échantillons dans du bouillon. C'est cette dernière culture qui est inoculée. Or, les résultats ont été les suivants. Dans une première expérience, trois cobayes ayant reçu soit la culture maintenue constamment dans le bouillon, soit la culture provenant du sérum normal, sont morts de la vingt-cinquième à la vingt-neuvième heure ; un autre cobaye qui reçut la culture provenant du sérum immunisant, ne succomba qu'au bout de quarante heures. Dans une deuxième expérience, le cobaye inoculé avec le bacille originaire du sérum normal mourut en trente heures ; le cobaye inoculé avec le bacille cultivé constamment en bouillon présenta le surlendemain une notable tuméfaction au point d'injection

(1) Viquerat. — Das Staphylokokkenheilserum. *Zeitschrift für Hygiene.* Bd. XVIII, Heft. 3, p. 483.

(2) Nicolas. — Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique. *Thèse de Lyon,* 1895.

et succomba le seizième jour ; le cobaye, qui avait reçu le bacille ayant passé par le sérum antidiphtérique, resta indemne et survécut indéfiniment.

Ces expériences établissent nettement, d'une part, l'action atténuante du sérum des vaccinés, d'autre part, l'action favorable du sérum normal qui, bien mieux que le bouillon, conserve au microbe son pouvoir pathogène.

Sans vouloir analyser les nombreux travaux qui, dans ces derniers temps, ont mis en évidence, directement ou indirectement, le rôle atténuant des sérums, nous ne pouvons passer sous silence les importantes recherches de Denys et Leclef, sur le streptocoque (1) ; mieux que personne, ces auteurs ont montré la part respective des humeurs et des cellules dans la défense de l'économie.

Denys et Leclef ont cherché d'abord à recueillir des leucocytes en grand nombre et ont employé, à cet effet, une méthode fort ingénieuse : ils injectent, dans la plèvre d'un lapin, des cultures stérilisées de staphylocoque ; le lendemain la cavité pleurale est remplie d'un exsudat riche en leucocytes ; ils le recueillent, le soumettent à la force centrifuge, puis lavent les leucocytes dans un courant de sérum sanguin. Dans ces conditions, les leucocytes conservent leur vitalité. Si on les met en rapport avec des streptocoques, contenus dans du sérum normal, ils entravent la prolifération des microbes et peuvent même en détruire quelques-uns ; ils agissent avec d'autant plus d'énergie qu'ils sont plus nombreux. Cette action bactéricide, qui d'ailleurs est assez faible, est liée à la vie même des leucocytes et non à une substance contenue dans leur intérieur; car dès que les cellules ont succombé, les microbes se développent rapidement.

Si maintenant on introduit les leucocytes et les streptocoques dans du sérum d'un animal vacciné, les résultats sont bien plus nets. Tant que les leucocytes restent vivants, non seulement la pullulation ne se produit plus, mais les ensemencements sur plaques indiquent une diminution progressive du nombre des microbes ; en même temps, on observe une phagocytose active et on constate que les leucocytes survivent plus longtemps que lorsqu'on les a plongés dans du sérum normal. Ainsi, disent justement les auteurs,

(1) Denys et Leclef. — Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. *La Cellule*, T. XI, 1er fascicule.

les leucocytes d'un lapin neuf plongés dans le sérum d'un lapin vacciné, acquièrent vis-à-vis du streptocoque une puissance toute nonvelle. Au sein du sérum ordinaire, ils n'exerçaient qu'une action phagocytaire peu vive, quelquefois à peine sensible, et n'arrivaient pas à empêcher la multiplication du microbe ; dans le sérum d'un animal immunisé, ils englobent et tuent les micro-organismes avec une énergie considérable ; ce n'est que lorsqu'ils meurent ou que leur vitalité s'affaiblit que la pullulation microbienne commence.

Les auteurs ont fait d'autres expériences, en se servant comparativement de globules blancs provenant d'animaux neufs et d'animaux vaccinés. Dans les deux cas, les résultats ont été identiques : les leucocytes d'un animal vacciné n'ont pas acquis une force nouvelle ; ils se comportent comme les leucocytes normaux ; ils ne peuvent exercer leur action phagocytaire que sur les microbes affaiblis par le sérum des vaccinés.

Il est difficile de donner une démonstration plus nette et plus inattaquable du rôle respectif dévolu au sérum et aux leucocytes.

Ce n'est pas seulement en dehors de l'organisme que ces phénomènes se passent ; les résultats sont analogues quand on opère sur un animal vivant.

Denys et Leclef injectent des streptocoques sous la peau de l'oreille à des lapins neufs et à des vaccinés. Chez les premiers, ils constatent que les microbes s'accroissent rapidement et que les leucocytes ne tardent pas à accourir ; mais, si quelques-uns remplissent leur fonction phagocytaire, la plupart restent simples spectateurs de la lutte, et n'osent attaquer l'envahisseur. Chez l'animal vacciné, au contraire, les microbes disparaissent rapidement ; les leucocytes arrivent ni plus ni moins nombreux que chez l'animal neuf ; mais, ils trouvent devant eux des microbes affaiblis par le sérum, et en quelques heures, ils les ont emprisonnés.

Ces diverses expériences, par leur originalité et leur précision, mettent bien en évidence les différentes phases de la lutte qui s'engage entre le microbe et l'organisme. Que l'animal soit ou non vacciné, les leucocytes accourent avec la même facilité ; mais l'afflux des cellules n'est pas forcément suivi de phagocytose : les microbes ne sont englobés qu'autant qu'ils ont été mis à mal par les humeurs, c'est-à-dire par les substances chimiques dissoutes dans le sérum et le sang.

Une autre conclusion à tirer de ces recherches, c'est que la substance active, contenue dans le sérum des vaccinés, ne peut plus être considérée comme une *stimuline*, excitant le pouvoir phagocytaire des cellules ; il semble plutôt que le sérum agit sur le microbe, en entravant sa vitalité, ou en neutralisant les substances nocives auxquelles il sert de vecteur.

Propriété antitoxique des sérums. — Les propriétés du sérum que nous venons d'étudier ont un caractère commun ; elles sont défavorables au développement ou au fontionnement des microbes. Aussi M. Bouchard propose-t-il de les réunir toutes sous le nom de *bactéricides ;* ce mot n'est pas pris ici dans son sens littéral ; il ne sert pas à indiquer que le sérum tue les bactéries, il veut dire que le sérum exerce sur elles une action nuisible ; qu'il s'agisse d'une destruction partielle, d'une modification de la végétabilité ou de la morphologie, d'une entrave au fonctionnement normal et particulièrement d'une diminution de la virulence, peu importe ; c'est toujours un effet défavorable à l'agent pathogène ; c'est ce qu'on pourrait appeler les *actions antibactériennes.*

Mais on sait que les microbes agissent surtout par les matières toxiques qu'ils sécrètent ; il était donc tout naturel de rechercher ce que fait le sérum sur les produits microbiens, c'est ce qui a été réalisé par Behring et Kitasato ; il est inutile de revenir sur l'importance théorique et pratique de leur découverte, et de montrer de nouveau comment les résultats obtenus avec les produits microbiens, c'est-à-dire avec les toxines diphtérique et tétanique, ont conduit à étudier les poisons végétaux et animaux et ont ouvert tout un chapitre à la sérothérapie. Nous avons suffisamment insisté sur les faits, arrivons à leur explication. La première qui vienne à l'esprit, et ce fut celle de Behring, c'est d'admettre que l'antitoxine neutralise la toxine, comme un acide neutralise une base : le sérum contiendrait un vrai antidote, qui détruirait le poison, d'où le nom de *toxinicide* qu'on lui a parfois donné.

La conception de Behring a été combattue par Buchner, Ehrlich, Roux, Vaillard, Calmette, Bouchard, etc.

Si une quantité *a* de sérum neutralise une quantité *b* de toxine, de telle façon que le mélange soit inoffensif, 2 *a* devraient neutraliser 2 *b*, 3 *a* neutraliser 3 *b* et ainsi de suite ;

or, il n'en est rien; si on augmente progressivement les quantités de sérum et de toxine, il arrive un moment où la toxine agit; et l'on pourra alors mettre autant de sérum qu'on voudra, il n'y aura plus aucun effet antitoxique; ainsi un mélange inoffensif à dose de 1 cc. sera mortel si on injecte 2 ou 3 cc. Inutile d'insister sur ce résultat qui a une importance très grande, au point de vue pratique, car il explique certains insuccès de la sérothérapie, au point de vue théorique, car il établit qu'il ne s'agit pas d'une neutralisation, au sens chimique du mot.

Une autre objection a été formulée par Buchner; cet auteur prépare un mélange de toxine tétanique et de sérum antitétanique; il l'injecte, sans produire d'accident, à la souris, mais il constate que le mélange est encore actif pour le cobaye.

Lorsqu'on introduit des doses inoffensives du mélange de toxine et de sérum, on peut rendre l'animal sensible au poison neutralisé, en modifiant sa résistance au moyen de certains microbes. Ainsi Roux et Vaillard ont établi que les cobayes vaccinés contre le vibrion de Massouah prennent le tétanos quand on leur injecte un mélange de toxine et de sérum, inoffensif pour les cobayes neufs. Réciproquement on inocule un cobaye neuf avec le même mélange; aucun accident ne se produit, mais vient-on, quelques jours plus tard, à injecter les produits solubles de divers microbes, tels que le bacille de Kiel ou le colibacille, le tétanos se déclare. Ce poison était donc toujours présent; il a suffi d'une modification de l'organisme pour lui permettre d'agir.

Calmette a obtenu des résultats analogues aves les venins; il fait un mélange de venin et de sérum et constate que ce mélange est inoffensif; il le chauffe pendant 5 minutes à 68°; à cette température l'action du sérum est détruite, et celle du venin reste intacte; il injecte alors le mélange, tout à l'heure inactif, et, cette fois, l'animal succombe. Donc il n'y a pas eu destruction, il y avait seulement présence simultanée dans le liquide de deux substances à action antagoniste.

La conclusion s'impose: puisque l'antitoxine n'agit pas sur la toxine, c'est qu'elle agit sur l'organisme lui-même, c'est qu'elle met les cellules dans un état tel qu'elles ne se laissent plus influencer ou peut-être ne se laissent plus pénétrer par le poison. Cette explication est la seule qui cadre avec les diverses expériences que nous avons relatées.

Ainsi un même sérum peut avoir à la fois deux ordres d'action : une action anti-microbienne, défavorable à l'agent pathogène, une action antitoxique, augmentant la résistance de l'organisme. Les sérums thérapeutiques possèdent le plus souvent ces deux propriétés, seulement ils la possèdent à des degrés divers : dans le sérum antidiphtérique, par exemple, c'est l'action antitoxique qui domine, à tel point qu'on a cru, pendant longtemps, qu'il était dépourvu de tout pouvoir bactéricide, opinion qui paraît exagérée. Cette prédominance d'une des deux actions dépend, pour une part, des propriétés biologiques de l'agent pathogène qui sert à la vaccination, mais elle tient aussi aux procédés utilisés pour obtenir l'immunité. Avec le vibrion cholérique on peut, à volonté, préparer un sérum bactéricide ou un sérum antitoxique. Il ne faut pas perdre de vue ce résultat, car, suivant la physiologie pathologique de la maladie qu'on se propose de combattre, on peut avoir avantage à employer l'un ou l'autre sérum ; on peut aussi se proposer de préparer un sérum doué également des deux propriétés ; il faudra, dans ce cas, recourir à des procédés de vaccination complexes et faire alterner, par exemple, l'introduction des toxines et des microbes vivants ; car il semble démontré que, dans un grand nombre de cas, les toxines produisent surtout un sérum antitoxique, les microbes vivants un sérum bactéricide.

Action d'un même sérum sur diverses infections. — Tout ce que nous avons dit jusqu'ici établit que, d'une façon générale, les sérums sont spécifiques, c'est-à-dire n'agissent que sur le microbe contre lequel on a immunisé l'animal ; cette spécificité va si loin que, dans certains cas, un sérum, actif pour une variété, ne l'est pas pour une autre variété de la même espèce ; c'est ce qui est établi pour le choléra et le steptocoque. Réciproquement, il existe des sérums qui peuvent entraver l'évolution de plusieurs microbes.

Quand les microbes appartiennent à des espèces voisines, il n'y a pas lieu de s'étonner du résultat ; les sérums provenant d'animaux vaccinés contre la fièvre typhoïde ou la colibacillose ont une certaine action réciproque ; de même, d'après Duenschmann, le sérum des animaux vaccinés contre le charbon symptomatique est efficace contre la gangrène gazeuse. Voilà des faits qui ne sont pas surprenants. Mais,

bien des fois, l'action d'un sérum s'est exercée sur des microbes fort disparates. Ainsi, nous avons établi que le sérum antistreptococcique peut agir contre certaines infections pneumobacillaires, aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Il y a plus : le sérum d'un animal, vacciné contre un microbe, peut protéger contre des poisons végétaux ou des venins. Roux et Calmette, qui ont bien étudié cette question, arrivent à des résultats, que nous avons cru intéressant de grouper dans le tableau suivant :

SÉRUM :	ACTION SUR :	PAS D'ACTION SUR :
Antidiphtérique.	—	Tétanos, abrine, ricine, venins.
Antitétanique.	Venins.	Diphtérie, abrine, ricine.
Antirabique.	Venins.	— —
Antiabrinique.	Diphtérie, ricine, venins.	Tétanos.
Antivenimeux.	Abrine.	Diphtérie, tétanos, ricine.

Enfin, Koloman-Szego (1) a rapporté un cas où une injection de sérum de Behring n° 3 produisit des effets excellents dans une angine pseudo-membraneuse, au cours de la scarlatine ; l'examen bactériologique révéla la présence du staphylocoque et surtout du streptocoque, à l'exclusion du bacille de Loeffler ; à ce fait, nous pourrions en ajouter un autre récemment observé dans notre service. Faut-il en conclure que le sérum antidiphtérique peut combattre l'infection par le streptocoque ; les recherches expérimentales ne semblent guère confirmer cette opinion. Il est possible que le sérum agisse, dans ces cas, non plus par une antitoxine, mais simplement par les modifications banales qu'il peut provoquer dans l'organisme : il se comporterait, par exemple, comme les solutions salines, qui peuvent aussi modifier favorablement la marche de diverses infections.

Rapport entre les substances antibactériennes, antitoxiques et thérapeutiques. — Si tout le monde admet la présence de substances antibactériennes, antitoxiques et thérapeutiques, dans le sérum des vaccinés, où le doute commence, c'est lorsqu'il faut établir les rapports qui existent entre ces divers corps. L'idée la plus simple qui vienne à l'esprit, consiste à supposer que les sérums agissent dans l'organisme comme ils agissent in vitro ; mais on a fait bien des objections à cette manière de voir, et quelques savants ont

(1) KOLOMAN-SZEGO. — En mit Serum behandelter Fall von Streptokokkendiphterie. *Deutshche med. Wochenschrift.* 1895, n° 51.

prétendu que les substances thérapeutiques étaient absolument distinctes des substances antimicrobiennes. Cette idée a été défendue, avec grand talent, par Metchnikoff et par Bordet. Déjà, en étudiant le sérum anticholérique, Frænkel et Sohernheim avaient reconnu que le sérum, chauffé à 60°, perd son action bactéricide, mais conserve son pouvoir préventif; il confère encore l'immunité passive aux cobayes auxquels on l'injecte. Bordet (1) reprend l'expérience et montre qu'en ajoutant au sérum préventif chauffé, une certaine quantité de sérum normal, le pouvoir bactéricide reparaît. Ce résultat, fort curieux, tendrait à prouver que le sérum d'un animal vacciné renferme deux substances, l'une préventive qui résiste à 60° ; c'est la substance spécifique ; l'autre, substance banale, détruite par la chaleur, c'est la substance bactéricide ou alexine, qui se rencontre dans tout sérum. A appui de sa conception, Bordet fait remarquer que le sérum normal chauffé à 55°, n'a plus le pouvoir de faire un mélange bactéricide avec le sérum préventif chauffé ; d'un autre côté, le liquide de l'œdème, obtenu artificiellement chez un cobaye vacciné, est préventif, mais non bactéricide ; il le devient si on ajoute du sérum normal.

Pour expliquer l'action du sérum, Bordet admet que la substance préventive exerce sur le microbe une action défavorable et le rend capable de ressentir plus vivement l'action de l'alexine banale, de la substances bactéricide.

La théorie est ingénieuse, et d'autant plus intéressante qu'elle conduit à de nouvelles recherches ; il faudrait établir maintenant quelles sont les modifications que détermine le sérum préventif ; d'après Bordet, il n'agit pas sur la morphologie des microbes et ne provoque pas leur agglutinement ; il faudrait chercher s'il ne produit pas d'autres altérations, soit dans la végétabilité, soit dans le pouvoir pathogène ; il faut bien qu'il survienne un trouble quelconque ; on ne peut comprendre autrement le phénomène.

Mais ce n'est pas seulement en dehors de l'organisme que ces résultats se produisent : Frænkel et Sobernheim avaient observé des faits comparables en opérant sur l'animal vivant : ils injectent à des cobayes le sérum d'un vacciné, après l'avoir chauffé à 70° ; c'est-à-dire qu'ils introduisent un

(1) Bordet. — Sur le mode d'action des sérums préventifs. *Annales de l'Institut Pasteur*. Avril 1896.

sérum préventif mais non bactéricide ; or le sérum des animaux ainsi traités acquiert le pouvoir bactéricide qui avait disparu du sérum injecté. Nous attachons une très grande importance à ce résultat : on a trop souvent l'habitude aujourd'hui de considérer le sérum comme un produit artificiel, ne possédant pas du tout les mêmes propriétés que le plasma vivant ; il y a du vrai dans cette manière de voir, mais il ne faut pas exagérer les dissemblances ; voilà un exemple qui montre que les phénomènes sont identiques chez l'individu et au dehors de l'organisme.

La théorie qui tend à attribuer le pouvoir bactéricide des animaux vaccinés à la rencontre de deux substances, nous semble assez séduisante ; les expériences sur lesquelles elle s'appuie sont bien conduites et peuvent servir de base à quelques hypothèses. Elles tendent à démontrer que l'augmentation du pouvoir bactéricide chez les vaccinés ne résulte pas d'une augmentation de la matière normale, mais dépend de la présence d'une substance nouvelle ; cette théorie explique bien la spécificité de l'immunité et du pouvoir sérothérapique. Mais il semble que la matière spécifique se trouve dans le sérum en quantité surabondante ; c'est ce que paraît prouver l'expérience suivante de Frænkel et Sobernheim : ces auteurs injectent 2 cc. de sérum préventif à un cobaye, et constatent que cet animal peut fournir un sérum qui, à dose de 2 cc. est capable d'immuniser un nouveau cobaye ; on peut continuer ainsi pendant quelque temps, puis la propriété s'épuise ; mais il suffit qu'on ait réussi sur les premiers termes de la série pour pouvoir conclure à une production de substance thérapeutique dans l'organisme. Il ne semble pas qu'il s'agisse d'une réaction cellulaire, comme dans les cas d'immunité active ; il est plus probable que la substance, dite préventive, se trouvant en excès, a pu former, avec la subtance bactéricide normale, une nouvelle combinaison active.

Présence des substances antibactériennes, antitoxiques et thérapeutiques dans le sang vivant. — Qu'il faille ou non une ou plusieurs substances, l'action thérapeutique du sérum dépend évidemment, d'une part, d'un pouvoir antitoxique ; d'autre part, d'un pouvoir antibactérien. On a longuement discuté pour savoir si ces propriétés des sérums préexistaient chez l'animal vivant, ou si elles n'apparaissaient pas

hors des vaisseaux, par suite peut-être de la mort des leucocytes, qui laisseraient diffuser la matière active qu'ils renferment. La question, qui a un intérêt capital quand on étudie les causes et le mécanisme de l'immunité, est moins importante quand on s'occupe simplement de sérothérapie. Pour le thérapeute, peu importe l'origine de la substance active ; ce qui l'intéresse, c'est sa présence dans le liquide qu'il emploie. Aussi serons-nous bref sur cette question théorique, que nous avons déjà traitée à maintes reprises (1). Nous avons montré, par exemple, que si le pouvoir bactéricide du sang augmente chez les animaux vaccinés, il diminue chez les animaux prédisposés ; le résultat est très net quand on opère sur des lapins ayant reçu certains produits streptococciques qui affaiblissent leur résistance ; leur sérum devient dès lors un meilleur milieu de culture pour le streptocoque ; en même temps, les microbes s'y exaltent ou plutôt semblent s'y exalter ; car il est plus probable que le sérum des prédisposés agit en diminuant la résistance de l'animal auquel on l'injecte.

Courmont a reconnu également que le sang des animaux prédisposés à l'action du staphylocoque devient bactériophile. Sous l'influence des intoxications (Zagari et Innocenti), du jeûne (Canalis et Morpurgo), d'une mauvaise nourriture (Gærtner), et, dans certaines conditions, de la splénectomie (Montuori), on voit diminuer parallèlement la résistance de l'organisme et le pouvoir bactéricide du sang. Les résultats sont analogues quand on envisage les associations microbiennes ou qu'on recherche le mécanisme qui permet la généralisation des processus infectieux (Bastien, Kiouka, Székely et Szana, Kruse et Pansini, etc.).

Ainsi, quand la résistance augmente, le rôle protecteur du sang est plus marqué ; il s'affaiblit quand elle diminue. Ces corrélations sont quelquefois tellement parfaites que, pour le pneumocoque, par exemple, la culture dans le sérum donne la mesure de la réceptivité (Kruse et Pansini). Mais, nous ne saurions trop le faire remarquer, les résultats ne sont comparables qu'à la condition d'opérer sur des animaux de même espèce.

Cependant, ces faits n'ont pas suffi à convaincre tous les

(1) V. notamment notre Etude sur le rôle du sang dans la résistance aux infections, *Archives des Sciences médicales*, janvier 1896.

savants. On a fait aux théories dites humorales des objections dont quelques-unes sont évidemment erronées et ne méritent plus d'être discutées longuement. Il est bien certain, par exemple, que le pouvoir bactéricide ne tient pas à un changement de milieu, au transport du bouillon dans le sérum ; car l'action bactéricide n'est nullement modifiée quand on sème dans le sérum d'un vacciné un germe provenant du sérum d'un animal normal.

Mais la véritable objection, celle que nous voyons renaître chaque jour, consiste à soutenir que les propriétés bactéricides n'existent pas dans le sang tel qu'il est dans les vaisseaux ; elles apparaîtraient quand celui-ci est dans des conditions anomales, quand il a été coagulé ou défibriné : ce serait, en quelque sorte, une propriété artificielle, se développant après la mort, due peut-être à l'éclatement des leucocytes et à la diffusion des matières qu'ils renferment.

On pourrait répondre tout d'abord qu'il est vraiment étrange que l'action bactéricide, atténuante ou antitoxique du sérum varie parallèlement à l'état de résistance, qu'elle augmente quand on vaccine les animaux, qu'elle diminue quand on affaiblit leur immunité : ainsi, chez les animaux vaccinés, le sang aurait acquis un pouvoir nouveau qui serait, en quelque sorte, à l'état latent dans l'organisme et se manifesterait dès que ce liquide aurait quitté les vaisseaux ; ce pouvoir agirait lorsqu'il est devenu inutile. Mais bien des faits tendent à prouver que l'action protectrice est réelle et qu'elle s'exerce pendant la vie.

En opérant avec le streptocoque de l'érysipèle, nous avons reconnu en effet que ce microbe s'atténue aussitôt qu'il est mis en contact avec le sang d'un vacciné ; dans une seringue contenant une culture streptococcique virulente, nous faisons arriver un centimètre cube du sang artériel d'un vacciné, puis nous injectons le mélange dans les veines d'un lapin neuf ; l'expérience a duré 20 secondes, c'est-à-dire un temps beaucoup trop court pour qu'on puisse invoquer de la phagocytose ou un éclatement des leucocytes. Or, l'animal ne succombant pas, alors que la même dose de culture mélangée à du sang normal tue rapidement les témoins, force est d'admettre qu'il y a eu perte de virulence au contact du sang provenant de l'animal réfractaire : on ne peut invoquer une action thérapeutique, car, à la même dose, le sang reste sans effet, quand on l'injecte sans l'avoir mis en contact avec la culture.

Passage des substances actives dans les sécrétions, et notamment dans le lait. — Cette substance active qui se trouve aussi dans le sang des vaccinés a la propriété de passer dans certaines sécrétions, dans les humeurs ou les transsudations naturelles. C'est ce que Stern (1), Prudden (2), Gottstein (3) ont établi en étudiant la sérosité des vésicatoires, les liquides de l'ascite, de la pleurésie, de l'hydrocèle, le liquide amniotique. On peut donner une démonstration analogue pour l'humeur aqueuse, bien que les substances bactéricides y semblent peu abondantes.

Contrairement aux toxines microbiennes qui s'éliminent rapidement par les urines, comme l'a montré M. Bouchard, les substances actives du sérum ne semblent pas passer dans cette sécrétion. Quand un animal est vacciné, il ne semble pas que ses urines jouissent d'une propriété thérapeutique quelconque. Mais il n'en est peut-être plus de même lorsqu'on injecte des sérums thérapeutiques. Il résulte en effet d'une observation rapportée par Vagedes (4), que l'antitoxine tétanique peut passer dans la sécrétion rénale; on l'y trouve pendant onze jours ; le sérum examiné au dix-huitième jour avait encore un pouvoir protecteur. Mais il est difficile de tirer une conclusion de ce cas, car il s'agissait d'un malade atteint de tétanos et on ne sait au juste quelle part attribuer à l'infection, et à la sérothérapie.

La seule sécrétion qui soit importante au point de vue pratique est la sécrétion lactée.

Depuis que Brieger et Ehrlich (5) ont appelé l'attention sur ce fait, un grand nombre d'auteurs ont reconnu que le lait contient la substance thérapeutique, mais en quantité assez faible.

Ehrlich a montré le pouvoir immunisant du lait provenant des animaux vaccinés contre l'abrine et la ricine ; Klemperer et Levy, ont établi le même fait pour le bacille

(1) Stern. — Ueber die Wirkung des menschlichen Blutes und anderer Körpersflüssigkeiten auf pathogene Mikroorganismen, *Zeitschrift für klin. Medicin*, Bd. XVIII, 1890.

(2) Prudden. — On the germicider action of blood serum and other blood fiuids, *Med. Record*, 1890.

(3) Gottstein. — Zusammenf. Uebersicht über die bakterienvernichtende Eigenschaft des Blutserum, *Therap. Monatshefte*, 1891.

(4) Vagedes. — Ueber Antitoxinausscheidung bei einem mit Tetanusserum behandelter Menschen. *Zeitsch f. Hyriene.* Bd. XX. p. 295.

(5) Brieger und Ehrlich. — Ueber die Uebertragung von Immunität durch Milch, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1892.

typhique ; mais le lait d'une chèvre immunisée était dix fois moins actif que le sérum du même animal.

C'est surtout dans le choléra et la diphtérie qu'on a poursuivi des recherches. Les travaux de Popoff, Ketscher, Klemperer, ont montré le passage de l'anticholérine dans le lait. Popoff (1) a établi que le principe actif se trouve dans le sérum du lait et qu'il est détruit par l'ébullition ; Ketscher a fait voir que le lait ne peut agir que lorsqu'il est injecté sous la peau ; introduit par le tube digestif, il reste sans effet ; les expériences ayant porté sur la péritonite vibrionnienne, c'est donc la matière bactéricide qui a passé dans le lait. Pour rechercher la matière antitoxique, il faut envisager les recherches poursuivies sur la diphtérie.

Wassermann et Ehrlich (2) se sont servis du lait d'une chèvre; au début de la vaccination, il fallait 5 cc. pour neutraliser la toxine; plus tard, il suffisait de 0 cc. 1 ; le sérum était vingt fois plus actif ; mais les auteurs font remarquer qu'une chèvre peut donner en un mois un litre et demi de sérum ou 30 litres de lait ; il y aurait donc avantage à se servir de cette sécrétion si on pouvait la concentrer, de façon à obtenir la matière active sous un petit volume. C'est ce qu'a cherché Wassermann : après avoir coagulé le lait au moyen du ferment lab, il a précipité la substance active par le sulfate d'ammoniaque ; le précipité desséché dans le vide et redissous, s'est montré très efficace ; 0 cc. 125 du liquide obtenu pouvait neutraliser 0 cc. 9 du poison diphtérique.

L'usage du lait pourra donc rendre des services en thérapeutique ; il en est de même des œufs. Il résulte en effet des recherches de Klemperer que l'anticholérine se trouve dans le jaune d'œuf des poules vaccinées contre le vibrion. C'est au contraire le blanc d'œuf qui d'après Sclavo (3), contiendrait l'antitoxine diphtérique. Voilà donc une nouvelle voie ouverte à la thérapeutique; il est possible que le jour où l'on préparera les substances actives à l'état de

(1) Popoff. — Uebertragung der Immunität gagen Cholera mittels der Milch einer vaccinierten Kuh. *Vratch,* 1893, n° 10 (Anal. *Centralb. f. Bakt.* 1895, Bd. XVII, p. 166).

(2) Wassermann. — Ueber Konzentrierung der Diphterie-Antitoxine aus der Milch immunisierte Tiere. *Zeitschrift f. Hygiene.* Bd. XVII, p. 233. — Ehrlich und Wassermann. — Ueber die Gewinnung der Diphterie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisierte Tiere. *Ibid.* p. 239.

(3) Sclavo. — Della immunizzazione dei polli contro il bacillo difterico di Klebs-Lœffler e di passagio delle sostanze immunizzanti nell'uovo. *Giornale della R. Accad. di medicino di Torino.* T. XLII. fasc. 9-10.

pureté, le lait et les œufs des animaux vaccinés supplantent les sérums.

Pour les maladies dont le microbe est inconnu et qui ne sont pas inoculables, on pourrait au besoin se servir du lait d'une femme guérie depuis peu ; on pourrait, par exemple, employer cette méthode dans certains cas très graves de scarlatine ou de rougeole ; Hach se demande même si on ne devrait pas déjà conseiller le lait antisyphilitique.

Origine cellulaire des substances actives du sang. — Les faits que nous avons rapportés en dernier lieu nous semblent établir que la matière active se trouve dans le sang, tel qu'il est dans les vaisseaux ; on ne conçoit pas, sans cela, comment elle pourrait manifester son action quand on pratique une transfusion, ni comment elle pourrait passer dans les diverses sécrétions glandulaires. On est ainsi conduit à se demander quelle est son origine.

Lorsqu'on a vacciné un animal, les matières solubles qui ont été introduites directement ou qui ont été fabriquées dans l'organisme par les microbes inoculés, ne restent pas dans l'économie ; elles s'éliminent rapidement. Si l'immunité persiste, c'est que, sous leur influence, il s'est produit un changement dans la vie de l'être. On avait cru, à un moment, que la doctrine phagocytaire pourrait tout expliquer ; on avait pensé que les produits microbiens avaient le pouvoir de conférer aux leucocytes une énergie nouvelle, et, chose curieuse, une énergie spécifique ; car ces cellules, devenues invulnérables pour un microbe donné, étaient aussi, parfois même plus désarmées qu'auparavant contre une autre espèce. Aujourd'hui, les partisans du phagocytisme ont déjà fait une concession : le rôle des cellules ne leur apparaît plus comme exclusivement vital; ils admettent que les leucocytes, sous l'influence de la vaccination, produisent une matière bactéricide ou antitoxique, matière spécifique qui reste renfermée dans leur protoplasma, qui n'en sort qu'à certains moments : quand la cellule meurt d'après les uns, quand l'individu est menacé, d'après les autres.

Hankin, Kanthak avaient cru pouvoir faire une distinction radicale entre les leucocytes qui sont chargés de sécréter les substances actives et ceux qui ont pour mission de dévorer les microbes. D'après ces auteurs, les cellules

éosinophiles ne sont pas des phagocytes directs; ce sont elles qui sécrètent les alexines, c'est-à-dire les matières solubles qui désarment les bactéries et les livrent aux leucocytes polynucléaires. Metchnikoff a fait la critique de ces recherches ; il rejette absolument l'existence de ces *alexocytes*. Peu importe du reste, il nous suffit que les partisans du phagocytisme admettent que les leucocytes puissent laisser diffuser des substances antibactériennes pour que nous voyons déjà un certain rapprochement entre les conceptions qui, au premier abord, semblaient complètement opposées. L'entente sera d'autant plus facile que les partisans des doctrines humorales n'ont jamais prétendu que le plasma ou le sérum pouvaient acquérir d'emblée des propriétés nouvelles : les humeurs sont des sécrétions des cellules ; si la vaccination change leur constitution chimique, c'est qu'il s'est produit au préalable une modification de la physiologie cellulaire. Les dissidences ne portent plus guère que sur deux points : pour les uns, les substances actives sont produites par les leucocytes; elles y restent emmagasinées et ne diffusent pas dans le milieu ambiant ; pour les autres, ces substances se forment dans toutes les cellules de l'organisme, y compris les leucocytes, et une partie diffuse constamment dans le plasma. Pour qui envisage les lois générales de la biologie, la deuxième conception cadre mieux avec les faits connus ; on ne conçoit pas bien en effet, pourquoi toutes les cellules étant impressionnées par les toxines, seules les cellules blanches du sang auraient la propriété de réagir et de produire les antitoxines ; d'un autre côté, la physiologie établit qu'il existe constamment des échanges entre les cellules et le milieu ; comment supposer que les substances antimicrobiennes échappent seules à cette règle ; comment admettre que ces substances soient les seules actuellement connues qui aient la singulière propriété de rester immuables, enfermées dans le protoplasma de certaines cellules ? Ne trouvons-nous pas une confirmation de nos idées dans l'expérience de Roux et Vaillard, qui enlèvent, par plusieurs saignées successives, la masse totale du sang, chez un animal vacciné contre le tétanos ; or le sang qui se reproduit, possède toujours des propriétés thérapeutiques. Ce curieux résultat, qu'il ne faudrait pas généraliser, car il ne s'applique pas à toutes les infections, ne s'explique-t-il pas facilement si l'on admet que le sang continue à être secrété par des

cellules dont la nutrition et le fonctionnement, à la suite de leur imprégnation par les toxines tétaniques, ont été dirigés dans une voie nouvelle.

Ce qu'on devrait faire maintenant, c'est de rechercher le rôle respectif des diverses cellules dans la production des substances antibactériennes. Malheureusement les expérimentateurs qui ont abordé la question, ont toujours été guidés par des idées préconçues. Nous ne connaissons, à peu près, que le rôle des leucocytes ; les travaux de Denys et Havet (1), ceux tout récents de Hahn (2) démontrent nettement que ces cellules contiennent la substance active et la laissent diffuser par une véritable sécrétion. Mais nous ne savons presque rien sur les autres organes. Les quelques tentatives poursuivies sur le rôle de la rate, ont donné des résultats contradictoires, mais le plus souvent négatifs ; il semble démontré qu'on peut parfaitement vacciner un animal dératé et que la splenectomie, qu'elle soit faite avant ou après la vaccination, n'empêche nullement les humeurs d'acquérir ou de conserver leurs propriétés spécifiques. Il ne faut pas conclure cependant que la rate ne contribue pas à la sécrétion des substances antimicrobiennes ; mais elle n'y contribue que pour une part qu'il faudrait déterminer ; si cette glande fait défaut, les autres cellules peuvent amplement suppléer à son absence.

Substances actives des sérums. — Nous avons parlé jusqu'ici des propriétés des sérums, sans nous demander à quelles substances elles étaient dues. Il y a évidemment un grand intérêt pratique à poursuivre des expériences dans cette voie. Les injections de sérum représentent un procédé thérapeutique très grossier. Le but des chercheurs devrait être actuellement de se débarrasser des matières inutiles et de ne conserver que celles qui sont efficaces ; le jour où l'on pourra préparer la substance active à l'état de pureté, le jour où on l'obtiendra à l'état de poudre, facile à conserver, la térapeutique, par les produits organiques, aura fait un progrès immense. Malheureusement nous sommes loin de ces

(1) Denys et Havet. — De la part des globules blancs dans le pouvoir bactéricide du sang de chien. *La Cellule*, 1894, t. X, p. 7. — Havet. — Du rapport entre le pouvoir bactéricide du sang de chien et sa richesse en leucocytes, *Ibid*, p. 221.

(2) Hahn. — Ueber die Beziehungen der Leucocyten zur baktericiden Wirkung des Blutes, *Archiv für Hygiene*, Bd. XXV, p. 105.

résultats, et les noms qu'on a proposés pour désigner les substances protectrices des animaux, naturellement ou artificiellement réfractaires, ne font souvent que masquer notre ignorance sur leur nature et leurs propriétés.

A la suite de ses belles expériences sur l'immunité des rats blancs contre le charbon, Behring (1) avait cru pouvoir expliquer la résistance de ces animaux par l'alcalinité excessive de leur sang; il avait admis l'action d'une base, d'une ptomaïne alcaline. Il semble, en effet, qu'il existe un certain rapport entre l'alcalinité de l'organisme et son immunité; quand on augmente artificiellement l'alcalinité, au moyen d'une injection de bi-carbonate de soude, on augmente parallèlement la résistance (Fodor); réciproquement, les divers procédés qui diminuent la réaction alcaline, le surmenage, les empoisonnements, rendent l'animal plus sensible à l'infection. Dans un travail récent, Calabrese (2) a établi que les substances chimiques qui favorisent l'infection chez les animaux neufs et restent sans effet chez les vaccinés, ont la propriété de diminuer l'alcalinité du sang chez les premiers, de ne pas la modifier chez les seconds.

Malgré ces résultats, on tend aujourd'hui à considérer les substances protectrices, non comme des corps alcaloïdiques, mais comme des albuminoïdes. Ogata y voyait des diastases; la plupart des auteurs y voient des globulines; elles sont en effet solubles dans l'eau et la glycérine; elles précipitent par l'alcool, l'éther, le sulfate de magnésie; elles ne traversent pas la membrane du dialyseur.

Buchner a désigné la substance active des animaux non vaccinés sous le nom de *alexine*. Hankin adopte la dénomination de *protéines défensives;* il en admet deux groupes : les *sozines*, qui se trouvent chez les animaux naturellement réfractaires; les *phylaxines,* qui caractérisent le sang des vaccinés. Dans chaque groupe, il décrit des *myco* et des *toxo (mycosozine, toxosozine, mycophylaxine, toxophylaxine),* suivant que l'action de la protéine se porte sur le microbe vivant ou sur ses produits, c'est-à-dire suivant qu'il s'agit d'une action antibactérienne ou d'une action antitoxique.

En résumé, il semble que, chez l'animal normal, il existe

(1) Behring. — Ueber die Ursache der immunitæt von Ratten gegen Milzbrand. *Centralb. f. klin. Medicin.,* 1888, p. 681.

(2) Calabrese. — Sul modo di comportarsi della alcalinità del sangue in rapporto alla immunità artificiale. *Il Policlinico,* 1896, f. 1-2.

une substance bactéricide banale, nullement spécifique, douée d'une action indéniable, mais insuffisante. Chez l'animal vacciné, on trouve une substance spécifique, de nature albuminoïde comme la précédente, ayant peut-être besoin, pour devenir active, de s'unir à celle-ci. La vaccination n'a pas pour effet d'augmenter la quantité de la substance antibactérienne normale ; elle fait apparaître une substance nouvelle, qui ne représente peut-être qu'un groupement nouveau des atomes de la molécule d'albumine.

Les recherches chimiques que nous venons de rapporter, bien qu'incomplètes, ont conduit quelques auteurs à débarrasser autant que possible la matière active des impuretés qui la souillent. Nous avons déjà dit que Wassermann, opérant sur le lait d'une chèvre vaccinée contre la diphtérie. avait obtenu l'antitoxine en la précipitant au moyen du sulfate de magnésie ; G. et F. Klemperer arrivent au même résultat en traitant le petit lait par l'acide nucléïnique ; ils obtiennent ainsi l'antitoxine à l'état solide, sous forme de poudre. Aronson prépare également une substance qui, pour un même volume, serait 100 fois plus active que le sérum. Bokenham et Klein utilisent un produit desséché, dont un gramme, dissous dans 3 cc. de liquide équivaut à 10 cc. du sérum de l'Institut Pasteur.

Dans un travail très important, Brieger et Boer (1) ont proposé la méthode suivante ; ils précipitent la substance active en ajoutant au sérum ou au lait de l'animal vacciné du chlorure de sodium et du chlorure de potassium : il faut pour 10 cc. de sérum 4 gr. de K Cl et 4 à 5 gr. de Na Cl. Après un séjour de 18 à 20 h. à l'étuve, on reprend le précipité qui pèse 0 gr. 4, on le débarrasse des sels par le dialyse, puis, pour le purifier, on le dissout dans l'eau et on ajoute du sulfate de magnésie ; après un contact de 2 à 3 heures, on reprend encore le précipité qui, desséché, pèse 0 gr. 2 et se dissout dans son volume d'eau. Un litre de lait de chèvre donne un gramme de poudre soluble.

Pour préparer l'antitoxine, on peut encore se servir du bi-chlorure de mercure, du sulfate ou du chlorure de zinc ; le précipité obtenu par un de ces sels est dissous dans de l'eau alcalinisée. Après s'être débarrassé du zinc au moyen

(1) Brieger und Boer. — Ueber Antitoxine und Toxine. *Zeitschrift für Hygiene*, Bd. XXI, Heft. 2.

de l'acide carbonique, on obtient l'antitoxine sous forme d'une poudre soluble dans l'eau : 10 cc. de sérum en fournissent 0 gr. 1.

Mode d'action des sérums. — Après tous les développements que nous avons présentés sur les modifications chimiques qui surviennent chez les animaux vaccinés et sur les caractères spéciaux de leur sérum, nous serons bref sur le mode d'action de celui-ci.

Deux théories principales sont en présence : l'une tâche de concilier les résultats de la sérothérapie avec la doctrine exclusivement phagocytaire ; l'autre cherche une explication purement humorale.

On suppose, dans le premier cas, que les sérums thérapeutiques exercent leur action en stimulant l'activité des cellules migratrices, et en augmentant leur pouvoir phagocytaire ; si, dans quelques cas, le sérum agit plus énergiquement quand on l'injecte auprès d'une lésion locale, c'est parce qu'il exerce une action chimiotactique positive, qu'il appelle en quelque sorte les leucocytes et les attire vers le point menacé. La substance active du sérum mérite donc le nom de *stimuline*.

Mais on peut faire à cette hypothèse bien des objections. Par des expériences très ingénieuses, Denys et Leclef ont démontré que, chez les lapins vaccinés contre le streptocoque, les leucocytes ne sont ni plus actifs ni plus entreprenants que chez les lapins normaux ; que l'animal soit ou non réfractaire, ils ne s'attaquent pas aux microbes virulents ; ils s'emparent seulement de ceux qui ont été altérés par le sérum curateur. Ces recherches nous ramènent à la théorie que nous avons toujours soutenue : nous pensons que l'immunité résulte du concours de deux facteurs principaux : le plasma ou le sérum qui affaiblit momentanément le microbe ; le phagocyte qui vient s'en emparer et le détruire ; sans l'action préalable des humeurs, les phagocytes seraient impuissants et l'infection se développerait ; sans l'action terminale des phagocytes, les microbes passagèrement engourdis finiraient par prendre le dessus, comme ils le font in vitro ; l'infection serait retardée, mais non arrêtée.

Faisons l'application de ces données à la sérothérapie : en injectant le sérum prophylactique ou curateur, nous venons en aide à un organisme qui sécrète des substances

antibactériennes ou antitoxiques ; car dès le début de l'infection, au moins dans certains cas, l'organisme réagit contre le microbe et essaye de lui opposer des substances qui entravent son développement ; mais cette sécrétion protectrice peut être insuffisante ou tardive ; on vient alors en aide à l'économie qui se débat contre le microbe en lui fournissant des substances formées dans un autre organisme ; or si l'animal qui donne du sang est doué d'une immunité juste suffisante pour lui, ses humeurs seront peu actives et le résultat sera presque nul ; si au contraire, l'animal est hypervacciné, ses humeurs renfermeront un excès de substances protectrices, et la petite quantité que nous en injecterons contiendra assez de matière antibactérienne ou antitoxique pour modifier d'une façon favorable l'évolution morbide.

La sérothérapie n'est donc qu'une variété de la médication antiseptique ou de la médication antidotique. Quand il s'agit d'un sérum antibactérien, elle introduit dans l'organisme un antiseptique spécifique qui influence défavorablement la végétation ou le fonctionnement du microbe ; quand il s'agit d'un sérum antitoxique, elle introduit une substance qui porte ses effets sur les cellules du malade, augmente leur résistance ou empêche leur imprégnation. Si la théorie des stimulines peut se comprendre quand on envisage la lutte contre les bactéries vivantes, elle paraît ne plus rendre compte des faits, quand on considère le rôle antitoxique des sérums. Les expériences de Chatenay, de Metchnikoff, établissent, il est vrai, que le nombre des leucocytes diminue quand l'animal doit succomber à une intoxication, qu'il augmente si l'animal est vacciné et rendu résistant. Faut-il en conclure que, dans ce dernier cas, les leucocytes viennent s'emparer des substances toxiques, c'est-à-dire étendre à tous les poisons la théorie qu'on a essayé d'établir pour la peptone ? Voilà des conclusions qui semblent encore prématurées : déduire une action aussi importante de ce simple fait que les leucocytes augmentent quand on a injecté une substance toxique à un animal rendu réfractaire, nous semble exagérer singulièrement la portée d'un tel résultat. Avant d'admettre ou de rejeter l'hypothèse, il faut exiger des faits expérimentaux, et notamment il faudrait établir avec soin ce que deviennent, chez les animaux vaccinés, les fonctions antitoxiques des organes. Nous avons entrepris une série de recherches sur ce sujet ; ce sera le seul moyen, croyons-nous,

de savoir si la résistance acquise contre les poisons tient à une activité des leucocytes ou à l'augmentation du pouvoir que possèdent les tissus et les organes d'accumuler et de transformer les matières nocives.

Les sérums ont une action spécifique tellement importante qu'on a complètement négligé les autres effets qu'ils peuvent produire dans l'organisme. Or, pour apprécier complètement leur mode d'action et notamment pour comprendre certains cas où un sérum a agi contre une infection d'autre nature, il ne faut pas oublier que le sérum normal, ou même les solutions salines, peuvent modifier très heusement la marche de diverses maladies, infectieuses ou non. Nous avons déjà dit que le sérum de certains animaux était capable de favoriser la régression ou la cicatrisation des lésions ulcéreuses les plus diverses, notamment des lésions syphilitiques et tuberculeuses. Reinach, dans le choléra infantile, a essayé le sérum de vache ou de cheval, dont il injecte 10 à 20 cc. ; sur 25 enfants ainsi traités, 4 seulement succombèrent, et encore étaient-ils atteints de pneumonie. A la suite de l'injection, le pouls se relève, la cyanose disparaît, les membres se réchauffent. Ces bons résultats tiennent peut-être, au moins pour une part, à la valeur nutritive du sérum : d'après l'auteur, 20 cc. correspondraient à 150 gr. de lait de femme. Mais on peut se demander aussi si le sérum des animaux, comme les solutions salines, n'a pas une action indirecte sur les infections, en modifiant l'état du système nerveux ; les résultats obtenus dans le traitement des neurasthénies, les modifications provoquées dans la tension artérielle donnent une certaine valeur à cette hyphothèse.

Il va sans dire que ces influences accessoires peuvent être laissées de côté quand on envisage l'action des sérums spécifiques; elles n'ont d'intérêt que pour expliquer les effets favorables obtenus avec des sérums qui étaient peu actifs ou qui provenaient d'animaux normaux.

CONCLUSIONS

Malgré les nombreuses recherches auxquelles elle a donné lieu, la sérothérapie, il faut le reconnaître, n'a produit de résultats pratiques indéniables que dans la diphtérie. Encore est-il qu'elle est moins efficace chez l'homme que semblerait l'indiquer l'étude sur les animaux. La même remarque s'applique encore mieux aux autres sérums qui tous sont capables de sauver les sujets d'expérience, dans les laboratoires, et qui échouent si souvent quand on les essaye sur les malades. Cette divergence qui peut paraître étrange, entre les résultats cliniques et expérimentaux, s'explique facilement.

Les animaux, sur lesquels on expérimente, ont été rendus artificiellement malades : ils étaient par conséquent en parfait état de santé, nullement disposés à se laisser envahir par l'infection. Il a fallu vaincre brutalement leur résistance et cette arrivée inopinée de microbes suscite aussitôt une réaction prompte et vigoureuse de l'organisme ; d'un autre côté, la maladie artificielle est plus simple, puisqu'elle reste pendant un temps fort long monomicrobienne ; enfin, le traitement est appliqué aussitôt, quelques heures, un jour au plus, après l'inoculation ; l'intervention se fait donc en réalité à la première période, ou même pendant l'incubation, alors qu'aucun symptôme morbide ne traduit ou ne décèle l'envahissement de l'organisme.

Chez l'homme, la situation est tout autre. Sauf quelques cas exceptionnels, l'infection n'est pas inoculée ; même dans les traumatismes, les microbes sont introduits en trop petit nombre pour qu'une comparaison puisse être établie avec ce qui se passe au laboratoire ; si donc la maladie se produit, c'est qu'il y avait une prédisposition morbide, une déchéance préalable de l'organisme ; la résistance n'a pas été vaincue brutalement, artificiellement ; elle avait fléchi progressivement par suite d'une série de conditions préparatoires. Aussi, quand le microbe a pénétré, la réaction est-elle tardive, souvent incomplète ou insuffisante. D'un autre côté, les troubles qui ont préparé le développement

de l'infection, ou bien les maladies antérieures dont le sujet ne présente peut-être plus aucune trace apparente au moment où il est frappé, ont pu déterminer des lésions viscérales plus ou moins profondes, venant ajouter leur influence nocive à celle des agents infectieux. Enfin, la maladie naturelle est encore moins simple que la maladie artificielle, parce qu'elle est rarement monomicrobienne ; presque toujours plusieurs bactéries entrent en jeu, modifiant ainsi le tableau clinique et augmentant la complexité de chaque cas.

Si alors on intervient avec la sérothérapie, on se trouvera en présence d'une maladie qui relève d'une série de causes diverses et dont l'évolution est avancée. Car il s'est écoulé toute une période d'incubation, une période de prodromes, pendant laquelle on n'a pas su, on a hésité, cherchant à quelle infection on pouvait avoir affaire. Quand la symptomatologie est bien dessinée, quand le diagnostic est fait, il est souvent trop tard pour intervenir ; c'est le cas du tétanos. S'il est temps encore, le médecin craintif devant les nouvelles méthodes n'osera pas appliquer hâtivement la sérothérapie, et sa temporisation, en laissant évoluer le mal, rendra l'intervention inutile.

Supposons même qu'on ait agi à temps, dès le début des accidents, est-on certain d'obtenir la guérison ? Evidemment non. Si le sérum combat l'intoxication bactérienne, s'il s'oppose au développement des microbes, s'il neutralise leurs produits de sécrétion, il ne fera rien contre l'auto-intoxication concomitante. Or, les organes altérés par les maladies antérieures ou par la maladie actuelle, ne remplissent plus d'une façon suffisante leur rôle de transformateurs ou d'éliminateurs des toxines d'origine cellulaire ; en face de cette insuffisance toxilytique, se dresse une production exagérée de poisons, par suite de la déviation nutritive qu'engendre la maladie.

Voilà pourquoi même si l'infection est monomicrobienne, il est impossible de conclure de l'animal à l'homme; voilà pourquoi les sérums réussissent mieux au laboratoire qu'à la clinique; voilà pourquoi aussi les anciennes méthodes thérapeutiques ne doivent pas être abandonnées.

Dans l'enthousiasme que provoqua la sérothérapie antidiphtérique, on put croire un moment que la thérapeutique traditionnelle avait vécu. Beaucoup entrevirent l'aurore

d'une ère nouvelle où la médecine allait se simplifier d'une façon merveilleuse : plus besoin d'auscultation, plus besoin même d'examiner les malades ; il suffisait de chercher le microbe pathogène et d'injecter aussitôt le sérum correspondant. Ces idées que nous avons entendu soutenir par des savants éminents, ne nous semblent pas conformes à la réalité. C'est, selon nous, vouloir compromettre une méthode magnifique que de lui prédire un pareil avenir ; c'est, en tout cas, se préparer de cruelles déceptions. Cette médication d'équation, suivant l'expression de Landouzy (1), ne réussira ni en sérothérapeie, ni ailleurs ; les phénomènes biologiques, les phénomènes pathologiques surtout, sont trop complexes pour pouvoir être modifiés par des procédés simples et uniquivoques. Pour nous, la sérothérapie n'est pas appelée à supplanter les autres méthodes : elle doit simplement être considérée comme une nouvelle arme qu'il faut employer concurremment avec les autres ; même en matière de diphtérie cette règle nous semble indéniable ; elle l'est encore plus dans les autres cas ; devant une femme atteinte de fièvre puerpérale, quelle que soit notre confiance dans la sérothérapie, nous n'aurons jamais recours à la méthode exclusive : nous continuerons à faire des curettages, des lavages intra-utérins, à ordonner des bains froids, persuadé que contre des phénomènes multiples dans leur origine, il est indispensable d'employer des moyens multiples dans leurs effets.

Voilà pourquoi les simples injections de sérum artificiel ont donné de beaux résultats et en donnereont de meilleurs encore quand on les emploiera concurremment avec des sérums spécifiques. Les solutions minérales ne sont évidemment pas efficaces contre un microbe ou un poison donné ; elles agissent sur toutes les intoxications, qu'elles soient autogènes ou bactériennes ; elles stimulent le système nerveux, modifient la tension sanguine, diluent les toxines et hâtent leur élimination. Les recherches de Hayem, Dastre et Loye, Delbet, Lejars, Bosc, ont montré tout le parti qu'on peut tirer des injections sous-cutanées ou intra-veineuses de sérum artificiel. Sous leur influence, nous avons obtenu aussi de bons effets dans le traitement des diarrhées cholériformes, dans deux cas de pneumonie où la défervescence survint en

(1) Consulter les deux leçons de Landouzy : *La Presse médicale*, 1893, p. 19; 1895, p. 461.

24 et 48 heures, au quatrième et au cinquième jour de la maladie, enfin et surtout, dans la néphrite scarlatineuse. Dans ce dernier cas où l'altération rénale relève d'une infection, le sérum antimicrobien pourrait-il rendre service ? Peut-être, mais non sûrement. Car ce qu'il faut envisager c'est moins l'agent pathogène qui a provoqué la néphrite, que la lésion rénale consécutive à sa localisation ou à son passage; l'effort du thérapeute doit donc porter sur cette lésion ou plutôt sur ses conséquences, l'anurie ou l'insuffisance de la dépuration organique. Le même raisonnement peut s'appliquer aux autres déterminations viscérales des infections; cependant on peut espérer, dans quelques cas, une heureuse influence de la médication spécifique; c'est ce qui a lieu, par exemple, pour les organopathies de la syphilis. Mais c'est là une exception, et le plus souvent, devant une lésion viscérale d'origine infectieuse, il sera inutile de recourir au spécifique, d'autant plus que, dans la plupart des cas, on ne sait ce qu'est devenu l'agent pathogène au moment où l'on intervient, s'il est encore virulent, s'il est atténué ou même s'il n'est pas déjà détruit.

Ainsi donc, tout en applaudissant aux efforts de ceux qui poursuivent la recherche des sérums spécifiques, nous devons, au nom de la clinique, protester contre l'emploi exclusif des méthodes de laboratoire. Nous avons essayé de montrer pourquoi l'homme malade n'est pas comparable à l'animal inoculé. Combattre le microbe est insuffisant, car, de cette façon, on s'expose à laisser évoluer les lésions post-infectieuses et à voir l'individu succomber à l'auto-intoxication.

Bien qu'il soit toujours dangereux de préjuger l'avenir, nous ne croyons pas que la sérothérapie doive complètement bouleverser l'art de guérir. Elle a fourni un nouveau moyen de défense et un nouveau moyen de succès; elle a permis d'abaisser la mortalité et de triompher là où l'on échouait autrefois. Les résultats sont déjà assez merveilleux; n'essayons pas d'en exagérer la portée et de dénigrer les autres méthodes. C'est par un ensemble raisonné de procédés divers qu'on arrive à triompher de la diversité des accidents. A des causes multiples, il faut opposer des moyens thérapeutiques multiples. Il faut fixer les indications de la sérothérapie, l'associer à d'autres procédés ; voilà la voie ou doivent s'engager les cliniciens. Pendant ce

temps les expérimentateurs perfectionneront les méthodes; ils arriveront à purifier les antitoxines, à les débarrasser des substances inutiles ou nuisibles qui les accompagnent. C'est la découverte imminente ; quand elle sera parachevée, un nouveau progrès aura été accompli en sérothérapie, un nouveau résultat aura été acquis au soulagement de l'humanité.

30 Juin 1896.

PREMIÈRE QUESTION

DE

L'APPLICATION DES SÉRUMS

AU

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE ET DU TÉTANOS [1]

PAR LE

Dr P. HAUSHALTER

AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

DE L'APPLICATION DU SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

AU TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

Il y a moins d'un siècle commençait l'histoire réelle de la diphtérie : inflammation locale spécifique, affection identique dans le pharynx et le larynx, *diphtérite,* suivant l'admirable conception de Brenonneau, elle devenait avec Trousseau, une maladie générale et infectieuse, dont une des propriétés était de déterminer sur les muqueuses des inflammations membraneuses ; l'expression *diphtérie* sous sa plume et par son influence remplaçait le mot plus exact de diphtérite ; une notion capitale dominait son œuvre : une partie des symptomes généraux graves de la diphtérie ressortit, non à l'asphyxie, mais à l'empoisonnement.

Puis s'ouvre la phase fertile du règne de l'anatomie pathologique : la structure de la fausse membrane, les lésions des organes internes, du cœur, du poumon, du système nerveux sont tour à tour recherchées et décrites. Quelques

(1) Je n'ai pas cru devoir joindre à ce rapport les indications bibliographiques qu'il comporterait ; il les eût fallu complètes, et complètes elles eussent pris une place disproportionnée avec le but et l'ensemble du travail. D'ailleurs, pour ce qui est des applications sérothérapiques dans la diphtérie et le tétanos durant ces dernières années, les journaux traitant des sciences médicales et les comptes-rendus des Sociétés, en tous pays, constituent une mine facile à explorer.

données fournies par l'école anatomique obscurcissent cependant un peu la conception simple de la diphtérie ; en séparant les lésions du croup de celles de l'angine membraneuse, Virchow et ses élèves cherchent à établir entre la diphtérie pharyngée et le croup une distinction de nature ; ces distinctions n'ont plus aujourd'hui qu'un intérêt historique.

L'agent soupçonné de l'infection diphtérique, que les études microscopiques des anatomistes n'avaient pu jusque là déceler, est découvert en 1883 par Klebs, qui, le trouvant dans les fausses membranes à l'exclusion des organes, suppose que les lésions viscérales sont déterminées par les poisons chimiques élaborés par le bacille dans la fausse membrane. Lœffler (1884), retrouve dans toutes les diphtéries le bacille vu par Klebs ; il l'isole, le cultive, annonce que le serum solidifié est le milieu d'élection pour cette culture : à l'aide des cultures il reproduit la maladie chez l'animal.

Malgré tous les travaux qui virent le jour sur le virus de la diphtérie à partir de ce moment, bien des doutes persistaient encore sur la spécificité du bacille de Klebs-Lœffler, lorsqu'en 1888 Roux et Yersin commencèrent sur l'agent infectieux de la diphtérie et sur ses poisons la série de leurs intéressantes recherches. L'examen bactériologique devient nécessaire pour affirmer dans bien des cas la nature de la diphtérie ; la méthode de cet examen est facilitée par l'ensemencement sur sérum, qui se trouve être un moyen précieux de diagnostic.

De patientes investigations sur la bactériologie des angines membraneuses encadrent et complètent la bactériologie de la diphtérie (Wurtz et Bourges, Barbier, Martin et Chaillou, Widal et Besançon, Veillon, Lemoine etc.).

Un fait primordial mérite d'être mis en relief dans l'histoire bactériologique de la diphtérie : le bacille ne se retrouve jamais en dehors de la fausse membrane ; la diphtérie est primitivement une maladie locale ; la plupart des symptômes généraux sont d'ordre toxique ; le poison est fabriqué dans la fausse membrane : la thérapeutique partant de cette donnée, tend à supprimer la fausse membrane habitat du virus et fabrique du poison ; elle s'efforce par ses moyens antiseptiques d'attaquer le microbe dans la fausse membrane.

Aussi dans l'étude du virus diphtérique, les recherches sur les poisons de la maladie priment-elles bientôt l'observation du microbe.

Roux et Yersin donnent la preuve expérimentale de l'existence de la toxine : des cultures filtrées du bacille diphtérique reproduisent chez l'animal le tableau de la maladie ; la mort survient plus ou moins vite ; ou bien il s'établit une cachexie progressive ; des doses faibles provoquent l'éclosion de paralysies.

D'ailleurs la toxicité de la culture est des plus variables : au début Roux et Yersin inoculaient 30 cc. de culture filtrée pour amener la mort ; actuellement 1/10 de centimètre cube du filtrat d'une culture obtenue sous l'influence de conditions spéciales d'aération tuent en 48 heures un cobaye de 500 gr. (Roux et Martin).

Les causes de la variation de toxicité sont nombreuses. La virulence et la toxicité des cultures s'exaltent par passage par le cobaye, à un point tel qu'au bout d'un mois, un milligramme de bouillon de 24 heures tue un cobaye après injection sous-cutanée (Funck). D'une façon générale, la toxicité paraît être proportionnelle à la virulence du bacille ; pour une même origine elle dépend de l'âge de la culture ; la toxité apparaît au bout de quelques jours avec l'alcalinité du milieu, et atteint son maximum ordinairement au bout de 3 mois ; l'accès de l'air active et accroît la toxicité ; la chaleur, la lumière, l'acidification, l'action des agents oxydants atténuent la culture toxique après filtration.

Quelquefois cependant, des bacilles diphtériques également virulents pour le cobaye, ne donnent pas la même quantité de toxines dans les cultures (Roux et Martin). Peut-être l'explication de ce phénomène réside-t-elle en partie dans l'influence curieuse qu'exerce la composition des milieux de culture sur la production du poison. Von Dungern (1896) accroît la toxicité du bacille de Lœffler par la culture dans le liquide ascitique pur ou dans le bouillon préparé avec ce liquide : dans le liquide ascitique, la production de toxines est 3 fois plus active que dans le bouillon ordinaire ; elle est 12 fois plus intense dans le mélange de bouillon et de liquide d'ascite. Spronk (1895) a remarqué que les cultures obtenues dans des bouillons fabriqués avec de la viande fraîche sont tous peu toxiques ; de la viande qui commence à se putréfier légèrement donne le bouillon le plus apte à fournir une abondante toxine : la raison en serait que la viande fraîche contient de la glucose, qui empêche le développement du poison ; dans la viande fermentée, cette

glucose est en partie détruite ; Smirnow a observé que le bacille diphtérique cultivé dans la viande de cheval, riche en glucose, donne peu de toxine. En cultivant le bacille de Lœffler dans du bouillon sans glucose, Spronk obtient en 3-4 semaines une toxine tuant régulièrement un kilo de cobaye en 48 heures à la dose de 0,2.

La nature du principe toxique des cultures filtrées a été très discutée : Brieger et Frænkel en font une toxalbumine, Gamaleïa une nucléo-albumine ; Roux et Yersin ont isolé un produit qu'ils considèrent comme impur et qui tue le cobaye à la dose de 2/10 de milligramme ; ils attribuent au poison diphtérique les propriétés des diastases. Ouchinsky pense que le poison de la diphtérie appartient au groupe des corps albuminoïdes et peut être rapproché des peptones ; Guinochet trouve prématuré de vouloir ranger les substances toxiques élaborées par les microbes dans un groupe déterminé, diastase, albumine, et surtout de vouloir préciser la nature de cette albumine, globuline, nucléine, etc. La plupart des auteurs, cependant, tendent actuellement à ranger la toxine diphtériques parmi les diastases.

I

Vaccination expérimentale antidiphtérique.

La découverte de l'agent de la diphtérie, la connaissance de ses poisons eurent comme corollaires naturels les tentatives de vaccination contre l'infection ou l'intoxication diphtérique.

Hoffmann, au Congrès de Wiesbaden, en 1887, annonçait qu'il avait rendu des cobayes réfractaires à l'inoculation de cultures jeunes par l'inoculation de vieilles cultures.

Frænkel, usant d'un procédé général recommandé par Gamaleia et Charrin qui conseillaient de soumettre les cultures à la chaleur pour détruire l'excès de toxicité, vaccine des cobayes par l'inoculation sous-cutanée de 10-20 cc. de culture de 3 semaines, chauffées à 65°-70° pendant une heure ; ce chauffage, d'après une hypothèse alors en honneur, détruit la matière toxique en laissant intacte la matière vaccinante.

Behring et Kitasato (1890) annoncent avoir non seulement vacciné des animaux contre la diphtérie, mais même avoir guéri des animaux infectés. Peu de temps après,

Behring décrit plusieurs procédés d'immunisation vis-à-vis la diphtérie : le procédé de Frænkel, ou l'inoculation de cultures stérilisées ; l'inoculation d'exsudats pleuraux d'animaux morts de diphtérie ; l'inoculation de cultures additionnées de trichlorure d'iode. D'après Behring lui-même, et d'après Zimmer (1892), ce dernier procédé seul mérite d'être conservé : des injections progressives de doses de plus en plus considérables de cultures contenant de moins en moins de trichlorure d'iode déterminent la base d'immunité (*Grundimmunität*) ; aux injections de mélanges succèdent des doses régulièrement croissantes de cultures virulentes ou de toxines ; au bout d'un temps donné, les cobayes ainsi traités tolèrent une injection de culture mortelle pour des témoins. Dans une série de travaux, Behring revient sur les résultats qu'il obtient (1892 et 1893) : il explique l'état réfractaire par la production d'antitoxines dans le corps de l'animal inoculé sensible à l'action de la diphtérie ; l'animal naturellement réfractaire à la diphtérie, telle la souris, ne réagit pas à l'inoculation du poison ; mais, quoique insensible à ce poison, son sérum renferme des quantités notables de poison, suffisantes pour provoquer la mort d'autres animaux. Le sérum des immunisés est le véhicule de l'antitoxine ; un centimètre cube de poison diphtérique, après son mélange avec 1/20-1/30 de centimètre cube de sérum d'animal immunisé, est incapable de déterminer aucun effet chez un cobaye de 500 grammes ; 1 cc. de poison mélangé à 1/50 de cc. de sérum d'immunisé produit simplement un peu d'œdème local. L'injection d'une dose de sérum antitoxique, représentant la 1/1.000.000^{me} partie du poids de l'animal, préserve contre les effets de l'injection d'une dose de toxine mortelle en 5 jours pour les témoins ; une dose de sérum antitoxique, égale au 1/50.000^{me} du poids de l'animal, lui permet de résister à une culture mortelle en 48 heures pour les témoins. L'injection préalable de la toxine suivie, au bout de quelques heures, de l'injection du sérum antitoxique aboutit aux mêmes résultats ; dans les conditions de cette dernière expérience, le temps écoulé entre les deux injections constitue un facteur très important : si l'on retarde l'injection de l'antitoxine pendant 6 heures, il faut injecter, pour empêcher l'action de la toxine, un poids de sérum égal au 1/1.000^{me} du poids de l'animal ; au bout de 12 heures, l'injection de sérum antitoxique n'a plus d'action.

Fort de ces notions Behring songe à appliquer au traitement de la diphtérie humaine les données de l'expérimentation et il fait installer (1893) à Höchst-sur-le-Mein, 60 brebis, puis des chevaux destinés à fournir du sérum curateur; dans les numéros 17, 18 et 23 du *Deutsche med. Wochensch.* 1893, il fait connaître, en commun avec Boer, les premiers résultats de l'inoculation du sérum d'animaux vaccinés à 60 enfants diphtériques, chez lesquels il note 24 guérisons; à la même époque, Kossel inocule 11 enfants avec du sérum de Behring : 2 décès se produisent.

En somme il ne reste rien de bien essentiel à ajouter sur la méthode d'immunisation antidiphtérique après les mémoires de Behring sur la sérothérapie et son traité de la diphtérie. Mais faut-il rappeler que l'idée d'*utiliser dans un but thérapeutique le sang d'animaux vaccinés* revient toute à Richet et Héricourt (1888), que l'idée d'*employer pour le même but thérapeutique* dans l'infection pyocyanique le *sérum* d'animaux vaccinés contre cette infection fut appliquée dès 1890 par Bouchard plusieurs mois avant les notes de Behring et Kitasato, que c'est dans cette même infection pyocyanique qu'a été tentée dès 1887 et réalisée d'une façon exacte la vaccination par produits solubles, base de toute sérothérapie (Bouchard, Charrin) !

Durant cette période, de nombreux essais de vaccination et d'immunisation sont tentés, basés sur des méthodes différentes, ou ne variant que par des points de détail.

Bardach (1891) rend le chien réfractaire, par l'inoculation à doses progressives de cultures virulentes. Brieger, Kitasato et Wassermann (1892) emploient pour vacciner l'animal des cultures diphtériques atténuées par culture sur l'extrait de thymus et la chaleur. Ehrlich et Wassermann (1892) font une série d'expériences sur l'immunisation de la chèvre qu'ils choisissent en raison de sa résistance et de la possibilité d'étudier l'antitoxine dans le lait : au début ils obtenaient l'immunisation en se servant d'abord de cultures stérilisées, puis de cultures vivantes; plus tard, ils eurent recours aux toxines, commençant par l'inoculation de poisons simplement dilués, continuant par des doses progressivement croissantes; comme Behring, pour obtenir de fortes quantités de sérum, ils immunisèrent de grands animaux. Koudrevetzky (1893), communique aux cobayes une certaine résistance vis-à-vis la diphtérie en leur injectant du sérum

et des extraits d'organes d'animaux inoculés avec des doses croissantes de poison diphtérique : ce sérum et ces extraits agissent non comme le vaccin, dont l'effet se produit à longue échéance, mais par le contre-poison qu'ils renferment. Le même auteur essaye aussi d'immuniser une chèvre par la méthode de Behring.

Aronson (1891) cherche à immuniser des lapins contre la diphtérie en leur injectant des cultures atténuées par les vapeurs de formaldéhyde. Il rend des cobayes réfractaires à la diphtérie (1892) en leur inoculant du sérum de chien immunisé par l'injection des cultures diphtériques faibles progressivement croissantes : le pouvoir vaccinant de ce sérum était de 1/4000, c'est-à-dire que 1 cc. de sérum vaccinait 4 kilogs de cobaye, contre la dose mortelle minima de culture diphtérique ; il ne croit pas (1893), que le sérum de chien puisse être curateur à moins que l'on n'arrive à renforcer son pouvoir immunisant ; plus tard il annonçait avoir retiré du sérum des vaccinés une substance guérissant à des doses minimes. Bardach, de son côté, ayant vacciné des chiens par le même procédé qu'Aronson, obtint un sérum possédant un pouvoir immunisant de 1/24.000 : ce sérum ne pouvait être employé chez l'homme en raison de sa toxicité ; aussi Aronson (1894) choisit-il comme source d'antitoxine le cheval, dont le sérum est peu toxique pour l'homme.

Vernike (1893) immunise des chiens en les nourrissant exclusivement avec de la viande de brebis vaccinées contre la diphtérie, ce qui lui montre que la substance immunisante se trouve non seulement dans le sérum, mais aussi dans les organes internes, et que les sucs gastriques ne détruisent pas cette substance. La puissance de l'immunité ainsi acquise est en rapport avec la quantité de viande ingérée ; mais conférée par ce procédé, l'immunité a peu de stabilité. Il démontre aussi avec Behring, qu'un animal conserve plus longtemps l'immunité s'il a été injecté avec la toxine et la culture avant ou après l'inoculation du sérum immunisant.

Bardach (1895), après avoir montré que le sérum de chien normal n'est nullement préventif pour le cobaye, annonce que le sérum de chien vacciné par des doses de plus en plus élevées de cultures virulentes, a des propriétés préventives et curatives ; mais, pour le traitement du cobaye

infecté par la diphtérie, il faut des doses 30 fois plus considérables que pour l'immunisation ; il faut pour vacciner le lapin des quantités de sérum proportionnellement plus fortes que pour vacciner le cobaye ; mais, fait curieux, la propriété curative du sérum n'est pour le lapin que 2 fois 1/2 moins forte que sa force immunisante : le pouvoir préventif et curatif d'un même sérum n'est donc pas égal pour les mêmes espèces.

Roux, qui depuis 1891 poursuivait la solution du problème de l'immunisation des animaux contre la diphtérie, faisait entrer définitivement l'usage du sérum antidiphtérique dans la pratique. Après avoir tenté l'immunisation du mouton, de la chèvre, de l'âne, de la vache, après y avoir renoncé en raison de la très grande sensibilité de ces animaux vis-à-vis le poison diphtérique, il arrêta son choix sur le cheval (1892), dont l'immunisation est plus facile, et qui est capable de fournir des quantités plus abondantes de sérum. Le procédé d'immunisation de Roux et Martin à l'aide des toxines diphtériques atténuées est l'application, avec une heureuse modification, de la méthode utilisée par Behring en 1890; c'est le même procédé que Roux avait employé avec Vaillard pour l'immunisation antitétanique. Dès février 1894, à l'hôpital des enfants malades, Roux fait appliquer au traitement de la diphtérie le sérum des immunisés, sous la direction de MM. Martin et Chaillou; au Congrès de Buda-Pesth (septembre 1894), il fait sur l'application de la méthode et les résultats obtenus la célèbre communication, dont le retentissement eut l'effet d'accréditer la méthode dans les milieux médicaux et le public français, et de provoquer, en faveur de la sérothérapie, le merveilleux mouvement que l'on sait. Sur 300 cas de diphtérie traités par la sérothérapie aux Enfants Malades, la mortalité avait été de 26 %; cet abaissement notable dans les décès n'était pas un effet du hasard : car durant la même période, sur 520 enfants diphtériques de l'hôpital Trousseau, non soumis aux injections, la mortalité était de 60 %; ces remarquables résultats concordaient d'ailleurs avec ceux indiqués au commencement de l'année 1894 par Ehrlich, Wassermann et Kossel, qui sur 233 cas avaient eu une mortalité de 23 %, avec ceux de Katz et Aronson, qui sur 255 cas avaient noté une mortalité de 12,1 %.

II

Immunisation du cheval. — Préparation du sérum antidiphtérique.

Le cheval est actuellement l'animal de choix pour la production du sérum thérapeutique; en raison de sa taille, il peut en fournir de grandes quantités; il présente une tolérence relative pour la toxine; enfin le serum normal de cheval est peu toxique pour l'homme.

Il importe de ne s'adresser qu'à des animaux bien portants; les chevaux ayant subi antérieurement une maladie infectieuse, présentent de ce fait une plus grande susceptibilité vis à vis le poison diphtérique et doivent être éliminés; pour écarter la possibilité de la morve, le sujet peut être préalablement éprouvé par une injection de malléine.

La méthode actuelle d'immunisation du cheval est celle des injections sous-cutanées de doses progressivement croissantes de toxine diphtérique.

Préparation de la toxine destinée à l'immunisation. — La préparation d'une toxine d'activité connue constitue la base du procédé.

L'activité de la toxine étant à peu près proportionnelle à la virulence du bacille, le premier point est d'obtenir des cultures de virulence déterminée.

Le bacille est cultivé en mince couche de bouillon peptonisé alcalinisé, contenu dans des vases plats à tubulure latérale (vases de Fernbach), par lesquels circule un courant d'air humide, conditions qui exaltent la virulence de la culture. Au bout de 3 semaines environ, la culture est considérée comme suffisamment riche en toxine, si, après filtration, elle tue un cobaye de 500 gr. en 48 heures à la dose de 1/10 de centimètre cube. A ce moment, le liquide filtré sur filtre Chamberland, et placé à l'abri de la lumière dans des ballons qui doivent être exactement pleins, est apte à servir à l'immunisation. A l'Institut de Koch, à Berlin, le bacille est tué sans filtration par l'addition de 0,5 p. 100 d'acide phénique ou de tricrésol.

Dans le procédé de Roux, dérivé de celui de Behring, le poison destiné à l'immunisation est additionné de 1/3 d'une solution iodée à 1 p. 300.

Immunisation du cheval. — De petites doses de toxine ainsi atténuées, fréquemment injectées, donnent plus d'antitoxine que de fortes doses espacées. Chez le cheval, on débute par l'injection au niveau de l'encolure de 1/4 de centim. cube de toxine iodée ; l'injection est renouvelée au bout de quelques jours : d'ailleurs les différences de sensibilité des chevaux vis à vis une même dose de toxine, sont une indication à procéder au début des injections avec la plus grande prudence. Après quelques semaines, la quantité de toxine injectée est progressivement augmentée et la quantité d'iode diminuée, à un point que l'on peut arriver, à un moment donné, à injecter 250 cc. de poison actif avec une réaction modérée.

Le cheval est apte alors à fournir un sérum antitoxique, dont le pouvoir varie de de 50,000 à 100,000, c'est-à-dire qu'un cobaye de 500 gr. inoculé avec 1/2 cc. de culture virulente est préservé contre les effets de cette culture, lorsqu'il a reçu en injection une quantité de sérum égale à la 1/50,000 ou à la 1/100,000 partie de son poids.

Behring et Ehrlich ne mélangent pas les sérums des différents chevaux : évaluant le pouvoir immunisant de chacun d'eux, ils ont une série de sérums faibles ou forts ; d'autres, tel Arloing à Lyon, mélange les divers sérums, de façon à obtenir un sérum dont le pouvoir immunisant soit un peu au-dessus de la moyenue.

Pour maintenir le cheval à l'état de source continue de sérum antitoxique, on peut, soit par la voie veineuse, procédé autrefois employé, mais dangereux, soit par la voie sous-cutanée, lui injecter de petites doses répétées de toxine, ou bien, après chaque saignée, lui inoculer environ 300 - 500 gr. de toxine, en le laissant ensuite en repos pendant 20 jours. Les injections à forte dose, et à intervalles éloignés, provoquent une réaction violente et accroissent rapidement le pouvoir antitoxique du sérum. L'immunité de l'animal inoculé n'est pas nécessaire : elle doit plutôt être évitée ; lorsque la toxine cesse de déterminer une réaction, la production de l'antitoxine s'arrête. Pour évaluer la dose de poison à injecter, on se base sur la réaction amenée par

la dernière injection, réaction locale caractérisée surtout par un œdème d'étendue variable, et réaction générale, marquée par la fièvre, l'amaigrissement, la diminution de l'appétit et de la vigueur.

Au lieu de se servir de toxines atténuées pour immuniser le cheval, Zinno à Naples (1895), commence par l'inoculation de toxines moins actives provenant de cultures jeunes, et continue par l'inoculation de toxines produites par des cultures de plus en plus vieilles : le sérum ainsi obtenu aurait été expérimenté avec succès.

Pavloski et Massoutoff (1895) produisent une immunisation rapide en faisant alternativement des inoculations sous-cutanées et intraveineuses : ils introduisent ainsi en un mois 1200 cc. de toxine.

Escherisch aurait extrait du sang des diphtériques guéris une substance capable d'immuniser les animaux et l'homme ; cette substance n'apparaît que 10 jours environ après la guérison et persiste pendant plusieurs mois. Ajoutons que l'injection d'un sérum humain provenant d'une saignée de 120 gr. faite chez un enfant guéri de diphtérie, a été tentée sans succès en France sur un médecin. (*Nouveau Montpellier médical,* 1894, p. 928.)

Smirnow (1894 et 1895) a indiqué une méthode de préparation de l'antitoxine ne nécessitant pas le secours de l'organisme animal : en faisant passer un courant électrique dans un tube en U contenant des bouillons de cultures toxiques, il a réussi, par une électrolyse prolongée, à produire à l'aide de la toxine une antitoxine curative : ces antitoxines artificiellement réalisées posséderaient les mêmes propriétés que le sérum des chevaux immunisés ; mais leur dosage doit être activement surveillé ; elles guérissent à la dose de 0 cc., 1 à 1 cc. un cobaye infecté depuis 16 heures avec 0 gr. 10 de culture. Tout récemment, d'Arsonval et Charrin (1896) annonçaient d'autre part que la toxine diphtérique atténuée par l'électricité pouvait être transformée en vaccin, et exprimaient l'espoir que peut-être un jour l'atténuation des toxines dans l'organisme pourrait se faire par des courants de haute fréquence.

Quoi qu'il en soit, jusqu'à présent l'organisme animal seul est capable de produire l'antitoxine spécifique dans des conditions déterminées.

III

Le sérum et le lait antidiphtériques. — Calcul de la valeur antitoxique du sérum.

Le sérum antitoxique. — Le sérum antidiphtérique est un liquide incolore ou jaunâtre, quelquefois légèrement sirupeux. La filtration sur filtre Chamberland, faisant tomber le pouvoir immunisant de 100 à 30 (Idrac. 1895), ne peut être employée pour la stérilisation du sérum ; il doit donc être recueilli et gardé aseptiquement ; généralement, pour assurer sa conservation, on l'additionne d'une substance antiseptique, acide phénique, eucalyptol, ou camphre fondu (Roux). La chaleur altère ses propriétés ; l'alcool coagule l'antitoxine. Cette antitoxine, d'après les recherches de Macé et Guérin (1895), paraît être de même nature que les ferments solubles réunis sous le nom de diastases.

Dans certains cas, on peut voir le sérum devenir opalescent ; d'après Dzierzgowski (1895) ce fait tiendrait soit à la séparation incomplète de la fibrine lors de la coagulation (anémie de l'animal, agitation nerveuse, introduction dans le sang, lors de l'immunisation, de peptones insuffisamment éliminées par le rein), soit à l'addition de substances antiseptiques produisant des changements dans la solubilité des graisses ou la formation d'albumines insolubles.

Le sérum peut être desséché dans le vide, et conservé à l'état sec : au moment de l'usage, il suffit de le redissoudre dans une petite quantité d'eau distillée.

Le lait antitoxique. — D'après plusieurs expérimentateurs, le lait chez les animaux femelles immunisées, la chèvre en particulier, peut devenir source d'antitoxine ; la preuve de l'existence de l'antitoxine dans le lait a été donnée expérimentalement, et d'après Ehrlich, c'est le lait des femelles immunisées, qui serait à peu près le seul agent de l'immunité chez les petits ; cette immunité purement passive et momentanée, est due au passage dans le corps de l'animal jeune de l'antitoxine de la mère, dont l'organisme immunisé activement produit le contre-poison spécifique : en procurant aux petits un nourrice non immunisée, leur immunité s'éteint.

Une chèvre immunisée, en 30 litres de lait qu'elle donne en un mois, fournit autant d'antitoxine que 1 litre 1/2 de sang. Le lait ne peut servir à l'extraction de l'antitoxine que si l'immunisation a été poussée à un haut degré : lorsque l'immunisation a été menée activement, il arrive un moment où 0 gr. 10 de lait neutralisent 1 cent. cube de poison ; à la même période, 0 gr. 0025 milligr. de sérum neutralisent 1 cent. cube de poison. Wassermann se sert, pour l'extraction de l'antitoxine antidiphtérique du lait, de la méthode indiquée par Brieger pour l'extraction de l'antitoxine du lait des animaux immunisés contre le tétanos : après séparation de la caséine, au moyen du ferment lab, le sérum du lait est débarrassé de la graisse par le chloroforme; à l'aide du sulfate d'ammoniaque on produit dans le liquide un précipité qui, contenant l'antitoxine, est séché dans le vide, puis dissous dans une quantité d'eau variable suivant la concentration cherchée. L'antitoxine retirée du lait ne semble guère jusqu'à présent être entrée dans la pratique.

Recherche de la valeur antitoxique du sérum. — Au point de vue des applications à la clinique, il est de la plus haute importance de pouvoir calculer la valeur antitoxique d'un sérum thérapeutique.

Il existe plusieurs procédés permettant de réaliser ce calcul : d'une façon générale, la valeur antitoxique du sang d'un animal immunisé ne doit être recherché que 8-10 jours après la dernière injection : car, habituellement, après l'inoculation de toxine, le pouvoir antitoxique du sérum subit quelques fluctuations, diminuant pendant quelques jours pour augmenter ensuite rapidement.

Primitivement Behring, pour évaluer la puissance antitoxique d'un sérum, injectait à une série de cobayes des quantités variables de ce sérum, puis 24 heures après, leur inoculait la dose mortelle minima de poison actif.

Le procédé employé par Roux est analogue à cette méthode : Roux considère comme suffisamment antitoxique le sérum qui a la dose de 1/100 de cent. cube protège un cobaye de 500 gr. contre les effets d'une inoculation de 1/2 cent. cube de culture virulente, pratiquée 24 heures après.

Actuellement en Allemagne, Behring et Ehrlich n'emploient plus que la méthode d'essai, *dite des mélanges ;* par-

tant de ce fait qu'une quantité donnée de sérum antitoxique est capable de neutraliser instantanément une quantité donnée de toxine, Behring considère comme solution normale d'antitoxine celle qui est constituée par un sérum dont 0 gr. 10 neutralisent 1 cent. cube de poison, c'est-à-dire, 10 fois la quantité de toxine mortelle en 24 heures pour le cobaye ; un centimètre cube de ce sérum représente une unité Behring. Un sérum neutralisant à la dose de 0 gr. 001 milligr, un cent. cube de poison, aura une valeur 100 fois supérieure au sérum normal ; ce sérum contiendra dans 10 cent. cubes, dose moyenne injectée à l'homme, 1000 unités.

IV

Action du sérum antidiphtérique dans la diphtérie expérimentale.

Action du sérum antitoxique sur l'animal sain

Le sérum normal est toxique : cette toxicité a été démontrée en particulier par Bouchard (1887), et par Mairet et Bosc. Tandis que le sérum normal du cheval est fort peu toxique pour le lapin, qui supporte sans troubles 40-45 cent. cubes par kilogramme (Roger), à l'inverse du sérum d'autres animaux, du sérum de bœuf par exemple, qui tue à la dose de 8 cent. cubes par kilogramme (Bordoni et Rummo), l'injection à doses thérapeutiques de sérum antitoxique à des lapins bien portants serait loin d'être indifférente pour l'économie : les altérations produites par ces injections faites à la dose minime de 1/2 cc. par kilogramme, ressemblent aux altérations observées dans les maladies infectieuses, hypérémie du foie et des reins, dégénérescence des parenchymes, leucocytose, etc... (Kossoroff, 1895) ; ces désordres sont imputables aux ferments contenus dans le sérum.

Le sérum antidiphtérique, comme d'ailleurs tous les sérums des vaccinés (Charrin et Roger, Desgrez), injecté au lapin à dose voisine de la dose thérapeutique, provoque de plus des phénomènes de dénutrition avec diminution anormale du poids, de la gastro-entérite avec diarrhée, une augmentation de l'urée, du chlore et des phosphates dans

l'urine; le sérum normal de cheval amène des signes analogues de dénutrition, mais pas d'accidents toxiques. Fait des plus intéressants tout dernièrement mis en lumière par Charrin et Desgrez, les sérums artificiels, simples solutions salines, inoculés suivant des conditions données à la faible dose de 1/2 cc. par kilogramme, peuvent, comme le sérum normal et le sérum des vaccinés, au moyen de leurs sels minéraux, par leur influence sur le système nerveux et l'économie, agir sur la nutrition en activant les échanges, accroître l'urée, la diurèse, etc..... La dose toxique mortelle du sérum antidiphtérique injecté dans les veines, paraît être de 1 cc. 5 par kilogr. d'animal (Desgrez, 1895).

Action du sérum antitoxique dans la diphtérie expérimentale

Action préventive. — Quoi qu'il en soit, l'étude du sérum antitoxique appliqué au traitement de la diphtérie expérimentale, met en lumière des faits capitaux.

Action préventive du sérum antitoxique dans l'intoxication diphtérique. L'inoculatian d'un mélange de sérum et de poison diphtérique au cobaye, ne produit ni symptômes locaux, ni symptômes généraux, si la neutralisation est exacte ; habituellement 0 cc. 006 de sérum suffisent à neutraliser 0 cc. 85 de poison in vitro.

Si le mélange de sérum et de toxine est fait par inoculation successive dans le corps de l'animal, la dose de sérum doit être d'après Ehrlich et Wassermann, 13 fois plus forte que dans le cas de mélange dans l'éprouvette: 0 cc. 08 de sérum sont nécessaire si la toxine est injectée 6 heures après le sérum ; après 12 heures toute intervention est inutile.

Action préventive du sérum antitoxique dans l'infection diphtérique. Le sérum se montre bien plus puissant si on inocule non la toxine, mais le bacille. L'injection à un cobaye femelle d'une quantité de sérum immunisateur égale à la 1/100.000 partie de son poids, suivie d'une inoculation de culture diphtérique à la vulve, n'empêche pas le développement de la lésion locale ; mais celle-ci est minime et la fausse membrane se détache dès le 2e jour, tandis que chez les animaux témoins, la diphtérie évolue avec son cortège de symptômes locaux et généraux habituels, et se termine habituellement par la mort.

Le lapin qui a reçu une inoculation de sérum, reste indemne du croup après inoculation du bacille de Lœffler dans la trachée.

Les propriétés antitoxiques et préventives du sérum antidiphtérique actif au 1/100.000 sont bien plus faibles que celle du sérum antitétanique actif au 1/100.000.000 : mais son action curative est plus marquée.

Action curative. — *Action curative dans la diphtérie expérimentale pure.* Chez l'animal atteint de diphtérie trachéale ou vulvaire, l'injection de sérum arrête l'extension des membranes, amène leur chute, atténue ou supprime les symptômes généraux, même en intervenant 24 heures après l'inoculation virulente.

D'une facon générale, si l'injection de sérum est pratiquée après la formation de la fausse membrane, il est nécessaire d'augmenter la dose thérapeutique ; il faut la décupler, si le traitement est commencé très tardivement ; tant que l'hypothermie qui annonce la mort n'a pas apparu, de fortes quantités de sérum peuvent être curatives.

Action curative dans la diphtérie expérimentale associée. Les résultats ne sont plus les mêmes, s'il s'agit d'une diphtérie associée à l'injection streptococcique.

Le streptocoque inoculé en même temps que le le bacille de Lœffler, accroît la virulence de ce dernier (Roux et Yersin, Barbier, Mya et Garré), et aggrave la diphtérie ; dans les cultures mixtes de streptocoques et de bacilles diphériques, la virulence du bacille se trouve notablement renforcée (Bonhoff, 1896).

Le sérum qui combat normalement les effets d'une quantité donnée de culture diphtérique, reste inefficace, si, en même temps que le sérum, on injecte une dose de culture de streptocoque inoffensive pour un cobaye témoin. Les cobayes soumis à l'infection mixte succombent régulièrement, malgré le sérum, tandis que les animaux témoins inoculés avec le bacille de Lœffler et le sérum restent en vie sans présenter de phénomènes morbides. Ce fait n'est pas expliqué par une augmentation dans la quantité de poison sécrétée par le bacille ; en effet, le sérum ne montre pas de différence d'action vis-à-vis une inoculation de streptocoque et de toxine diphtérique ou vis-à-vis la toxine seule (Funck).

Le sérum amène rarement la guérison d'une diphtérie provoquée par inoculation trachéales des deux bacteries, non parce que la toxine est sécrétée en plus grande quantité, mais parce que les cellules impressionnées par les poisons du streptocoque, ne ressentent plus les effets de l'antitoxine (Roux). En se basant sur d'importantes données fournies par Bouchard, Charrin et Gley, on peut supposer aussi que le poison streptococcique neutralise l'influence atténuatrice que lantitoxine peut avoir sur les phénomènes varo-constructeurs résultant de l'action de la toxine diphtérique, et empêche la mise en jeu des défenses cellulaires et plasmatiques, qu'aiderait à réaliser la vaso-dilatation.

V

Mode d'action du sérum antidiphtérique dans la diphtérie.

Pour expliquer l'action spéciale du sérum vis-à-vis l'intoxication et l'injection tétanique, Behring et Kitasato proposèrent dès 1890 une théorie fort simple : le poison est neutralisé dans le corps de l'animal par l'antitoxine, comme il l'est *in vitro :* cette théorie, ils l'appliquèrent à la sérothérapie antidiphtérique. Une dose de toxine diphtérique peut, après son mélange en proportions données avec l'antitoxine, devenir inoffensive pour le cobaye.

Cependant cette neutralisation n'est pas absolue : elle demeure partielle, et Behring dans des travaux ultérieurs montre qu'un mélange de sérum antitoxique et de toxine, inoffensif pour un cobaye normal, peut déterminer des symptômes d'intoxication quelquefois mortels, s'il est injecté à une espèce animale plus sensible vis-à-vis le poison diphtérique, ou à un cobaye dont la sensibilité a été accrue par des injections antérieures de poison bactérien. Les mots toxine et antitoxine n'ont qu'un sens relatif ; l'expérience suivante due à Behring le démontre : 1 cc. de sérum antitoxique de cheval immunisé mais hypersensible, peut rendre inoffensive pour un cheval normal une dose de toxine dont une partie suffit à tuer le cheval qui a fourni le sérum.

Büchner prétend qu'il n'existe aucune neutralisation de la toxine par l'antitoxine ; le poison n'est pas détruit par l'antitoxine : le mélange des deux les laisse chacun inaltéré ; l'innocuité de ce mélange, quand elle se produit, résulte de l'effet très rapide du sérum sur l'organisme ; le mélange de poison tétanique et de sérum antitétanique inoculé à la souris, animal réfractaire, reste sans effet ; le même mélange injecté à une espèce sensible produit le tétanos.

Les expériences de Roux et Martin tendent également à contredire l'hypothèse de la neutralisation : un mélange de 9 parties de toxine et d'une partie de sérum, qui est inoffensif pour le cobaye après inoculation sous-cutanée, détermine chez le lapin par la même injection sous-cutanée des accidents locaux et généraux ; un mélange de toxine et de sérum sans effet sur le cobaye normal, peut tuer rapidement des cobayes en apparence bien portants, mais vaccinés antérieurement contre le choléra, ou inoculés avec du micrococcus prodigiosus.

Le sérum d'après Roux agit donc, non sur le poison diphtérique, mais sur l'organisme, facteur essentiellement variable ; en l'espèce, ce sont les effets physiologiques qui se neutralisent, plutôt que les actions chimiques ; « les antitoxines agissent sur les cellules. Un sérum préventif met en jeu des actions cellulaires, tout comme le sérum préventif contre un venin vivant. Peut-être même les cellules qui détruisent les microbes, sont-elles aussi celles qui élaborent les antitoxines ».

On a adapté aux matières antitoxiques les motifs qui, il y a quelques années, avaient fait admettre à Bouchard que les qualités protectrices du sérum des vaccinés dépendent d'une modification durable de la nutrition ; et, de même que la toxine jouant le rôle de stimuline, produit sur les cellules une excitation dont l'aboutissant est la formation d'une quantité d'antitoxine variable suivant la méthode d'après laquelle a été introduite une quantité identique de toxine, de même, l'antitoxine met l'organisme dans lequel on l'introduit, en état de résister à l'intoxication diphtérique. L'effet curatif de l'antitoxine équivaut en quelque sorte à une rapide immunisation pendant la maladie.

« La sérothérapie exaltant les fonctions par lesquelles nous nous défendons naturellement contre l'invasion microbienne et que les poisons bactériens risquent de paralyser,

cette sérothérapie... rentre dans la thérapeutique naturiste avec cette différence que le médicament a été fabriqué par l'animal » (Bouchard, Congrès de Bordeaux. 1895).

Gabritchwesky (1894) a prouvé que l'influence du sérum antitoxique s'exerce d'une façon spéciale sur les leucocytes, dont il exalte l'activité protectrice au niveau de la lésion diphtérique : non seulement leur propriété phagocytaire accrue permet une destruction énergique du microbe, mais encore par la nappe épaisse qu'ils forment sous la fausse membrane, par la dissolution qu'exercent sur les éléments morbides les ferments qu'ils sécrètent, ils aident à l'élimination rapide de la fausse membrane. En d'autres termes, comme l'avaient montré d'une manière générale Bouchard et Charrin, le sérum antitoxique favorise d'une certaine façon la lésion locale, ce qui revient à dire qu'il influence le système nerveux en empêchant en quelque mesure la constriction vasculaire due aux toxines, constriction qui arrête la sortie des cellules mobiles, éléments constitutifs importants de cette lésion locale.

L'action antitoxique du sérum antidiphtérique, l'action stimulante de ce sérum sur les cellules de l'organisme, sur la phagocytose, semblaient en général suffire à expliquer les propriétés du sérum curateur : le pouvoir bactéricide, ou atténuateur des humeurs des vaccinés démontré d'une façon si lumineuse par Bouchard et par son Ecole, prouvé par Charrin et Roger dans le sang des animaux vaccinés contre le bacille pyocyanique, par Roger dans le sang des animaux vaccinés contre le streptocoque, par Courmont dans le sang des animaux vaccinés contre le staphylocoque, ce pouvoir a été refusé longtemps au sérum antidiphtérique. De récentes expériences de Nicolas faites au laboratoire d'Arloing indiquent que la question à ce point de vue est loin d'être close.

Nicolas a montré que du sérum antidiphtérique immunisant au 1/30.000, choisi comme milieu de culture entrave dès le début la végétabilité du bacille de Lœffler ; l'entrave s'accentue pour les générations successives ; à la 4^{e} génération la végétabilité est complètement abolie dans un sérum immunisant au 1/50.000. L'affaiblissement graduel du microbe sur le sérum des immunisés, précède la disparition de la vitalité : le sérum antidiphtérique se comporte donc comme un véritable antiseptique chimique. Il existe un

rapport étroit entre le degré du pouvoir immunisant et la rapidité de disparition de végétabilité du bacille. L'affaiblissement et le retard de végétabilité ne se transmettent pas en générations successives sur milieux de culture habituels. Dans une autre série d'expériences, Nicolas, comparant l'action virulente de cultures faites par passage sur bouillon, sur sérum normal et sur sérum antidiphtérique, montre que le sérum des immunisés atténue notablement la virulence du bacille, alors que le sérum normal paraît l'exalter : ces modifications de virulence ne sont pas transmissibles en générations successives.

Des recherches synthétiques récentes de Charrin et Desgrez contribuent à jeter la lumière sur la question de l'action des sérums. Ils ont montré que dans cette action il faut distinguer des influences d'ordre divers : tous les sérums, sérums normaux ou antitoxiques, sérums artificiels, possèdent, en vertu de leurs sels, même injectés à faible dose, des propriétés communes : ils influencent la dyalise en modifiant la constitution des plasmas ; en agissant dynamiquement sur le système nerveux, ils favorisent le développement de la lésion locale ; ils fixent en partie les sécrétions bactériennes (Roux et Yersin avaient démontré que la toxine diphtérique a la propriété d'adhérer à certains précipités) ; ils excitent et stimulent les phagocytes. A côté de ces propriétés communes, les sérums normaux et les sérums des vaccinés, possèdent des propriétés toxiques dues aux albumines et aux ferments qu'ils renferment ; les sérums des immunisés ont en outre des vertus propres, germicides, antitoxiques, telles qu'un sérum antidiphtérique peut, comme l'a montré Léon Meyer au laboratoire de Bouchard, être bienfaisant dans l'infection pyocyanique en favorisant la mise en jeu des défenses normales de l'organisme ; les sérums des immunisés possèdent enfin des vertus spécifiques, particulières, qui déterminent la prééminence de chacun d'eux dans une maladie donnée.

En puissance de toutes ces données, il faut, dans la diphtérie, pour expliquer la chute de la fausse membrane, l'atténuation du bacille, la disparition des phénomènes toxiques sous l'influence du sérum antitoxique, chercher à faire la part des actions banales ou spéciales qui, par des mécanismes variés, entrent en jeu pour la défense et la délivrance de l'organisme.

VI

Sérum antidiphtérique dans la diphtérie humaine.

Doses de sérum inoculées

Dans l'application du sérum antitoxique au traitement de la diphtérie humaine, la question de la dose injectée a une importance primordiale ; cette dose doit varier suivant la puissance du sérum, l'âge du sujet, la gravité et la période de la maladie.

Les résultats les plus favorables sont obtenus avec les sérums les plus riches en principe actif : au début de la pratique sérothérapique, on injectait en deux ou trois fois, dans les diphtéries pures 40-50 cc. de sérum, 75 cc. dans les diphtéries associées ; à cette époque, un malade reçut en plusieurs injections 205 cc. de sérum. Avec l'activité du sérum actuel, ces doses sont devenues inutiles.

Avec le sérum de Roux, dans les cas d'apparence bénigne, chez l'enfant on commence par une injection de 10 cc. ; au dessous de un an, la dose initiale est de 5 cc. : Sevestre a injecté cette quantité à un nourrisson de 5 semaines, qui a guéri.

Dans les cas graves ou associés, il y a avantage à débuter par une dose forte, 20 cc. : Kœrte rapporte que sur 15 diphtéries graves injectées avec des doses faibles, il eut 12 morts, tandis que sur 13 diphtéries graves injectées avec des doses fortes il n'eut que 3 morts. Les doses fortes sont indiquées aussi dans les diphtéries extensives et dans celles compliquées de croup.

Jamais cependant, la dose ne doit être forcée : d'après Sevestre, une quantité de sérum disproportionnée avec l'âge ou avec la force de l'enfant est plus nuisible qu'utile.

Chez l'adulte, la dose initiale ne doit pas être inférieure à 30 cc.

D'après l'indication primitive de Roux, l'intervalle entre la première et la deuxième injection doit être en moyenne de 24 h. ; mais l'étendue des fausses membranes, l'intensité des phénomènes laryngés, l'état général, sont la base des indications pour les injections ultérieures et les doses à employer.

Il ne faut pas confondre avec les indications d'une nouvelle injection, ce qui est quelquefois la conséquence d'un traitement trop actif ou d'injections trop rapprochées, telle l'hyperthermie (Sevestre).

Le sérum de Behring est évalué par unités, et suivant son activité rangé sous trois rubriques : le n° 1 renferme par 10 cc. 600 unités, le n° 2 1,000 unités, le n° 3 1,500 unités ; 10 cc. du n° 1, ou 600 unités, représentent la dose initiale pour les enfants ou pour les cas légers ; 10 cc. du n° 2 sont réservés pour les cas moyens; 10 cc. du n° 3 pour les cas graves. La seconde injection est répétée 6-12 heures après la première.

Le sérum d'Aronson est plus riche en principe actif que le sérum de Behring; 100-200 unités d'Aronson correspondent environ à 10 cc. de sérum de Roux.

L'injection de sérum est pratiquée avec des instruments aseptiques appropriés, dans le tissu cellulaire du dos. Chantemesse (1896), cependant, en raison de la sensibilité spéciale de certains sujets, a essayé dans trois cas d'introduire le sérum par la voie rectale : l'efficacité de la méthode lui a paru la même que dans l'injection sous-cutanée.

Effets du sérum dans la diphtérie humaine

Les effets principaux obtenus par l'application du sérum des animaux immunisés, au traitement de la maladie chez l'homme, si on les envisage d'une façon générale dans la moyenne des cas, sont assez analogues dans leurs grands traits, aux effets observés dans la diphtérie expérimentale.

Action du sérum sur la fausse membrane. — Sous l'influence de l'injection de sérum, la fausse membrane, grisâtre, adhérente au début, diminue d'épaisseur dès le deuxième jour et devient blanchâtre ; puis elle se décolle, se détache ou se dissout, laissant à sa place un léger voile, qui disparaît bientôt. La disparition de la fausse membrane s'effectue dans des limites variant entre 2-3 jours pour les formes légères, 3-4 jours pour les formes intenses. Dans certaines formes tenaces, les membranes, malgré le sérum, se reproduisent quelquefois pendant 5-6 jours. D'ailleurs le processus de caducité de la fausse membrane, accéléré par l'action du sérum, est un phénomène normal : dans les diphtéries légè-

res, expérimentales ou humaines, les membranes se détachent sans sérum au bout de 2-4 jours (Variot).

Avec le sérum, les placards amygdaliens tombent plus rapidement que les membranes implantées sur la luette ou le pharynx ; le jetage et l'écoulement séro-sanguinolent par les narines diminuent ; le décollement des membranes nasales, aidé par les irrigations, s'effectue ; les signes de sténose laryngé souvent s'amendent et disparaissent.

Dans les diphtéries à forme localisée, de pronostic ordinairement favorable, la durée de la maladie est abrégée par l'action du sérum.

Dans les diphtéries où le processus membraneux a des tendances progressives, mais où les phénomènes toxiques sont insignifiants ou peu accentués, l'extension des membranes s'arrête, si l'injection est suffisamment précoce ; la trachéotomie ou le tubage sont souvent inutiles, soit parce que la propagation au larynx ne se fait pas, soit parce que les membranes laryngées se détachent. Une seconde injection, dans ces formes, est quelquefois nécessaire. Dans des cas de ce genre, accompagnés de bronchite diphtérique, le ramollissement et l'expulsion de l'exsudat membraneux des bronches ont pu être quelquefois favorisés par le sérum (Roux, Bokaï, Cassaët et Ferrier).

Dans les diphtéries à forme septique ou toxique, l'action du sérum sur la fausse membrane, même à forte dose, est quelquefois moins efficace.

Action du sérum sur les adénopathies et l'état général. — En même temps que disparaissent les membranes sous l'influence du sérum, l'engorgement ganglionnaire s'éteint. Parallèlement, l'état général se relève, le teint perd son aspect plombé, livide ; souvent une véritable transfiguration s'effectue. Cependant, dans les diphtéries à forme septique ou toxique, l'amélioration ordinairement fait défaut.

Action du sérum sur la température. — Les modifications de la température, sous l'influence du sérum, ont été diversement observées. D'après Körte, l'abaissement thermique n'est pas constant : il se fait habituellement dans les cas légers ; dans les cas graves, on peut observer soit une chute, soit une élévation de température.

D'après Roux, Martin, Moizard, etc...., la chute thermi-

que est la règle : elle est quelquefois précédée d'une ascension passagère. Variot admet comme assez fréquente l'élévation de la température à la suite de la première injection ; de quelques dixièmes dans la majorité des cas, elle peut quelquefois atteindre deux degrés ; elle n'entraîne en général aucune signification ; récemment, cependant, Variot annonçait avoir observé un cas de croup traité par le tubage et le sérum, où la mort arriva rapidement au milieu de l'hyperthermie, sans que l'autopsie ait pu donner l'explication de cette mort.

La descente thermique provoquée par le sérum est fréquente surtout dans les diphtéries pures ; elle s'effectue quelquefois en 24 heures ; elle est plus lente dans la diphtérie du larynx. D'après Behring, si la température ne descend pas après une injection de dose suffisante de sérum, alors que la maladie n'est pas trop avancée, on peut déclarer qu'il s'agit d'une infection mixte.

En tout cas, le sérum ne semble pas produire une défervescence analogue à la crise des maladies ; l'injection du matin n'abaisse ordinairement pas la température de la journée ; le lendemain seulement la descente se fait en lysis (Hilbert).

Action du sérum sur la circulation. — La chute du pouls, sous l'influence du sérum, est ordinairement parallèle à celle de la température ; elle est précédée quelquefois d'une accélération accompagnant l'élévation thermique consécutive à l'injection. L'abaissement du chiffre des pulsations se fait dès la première injection dans les cas légers, ou après la suivante dans les cas moyens ou graves ; quelquefois on observe de la tendance au ralentissement cardiaque (Le Gendre).

Parfois, à la suite de l'injection, surviennent quelques troubles digestifs passagers, tels que vomissement ou diarrhée (Le Gendre).

Influence du sérum sur les paralysies. — Le sérum ne paraît pas prévenir les paralysies de la diphtérie. Dès le troisième jour de la maladie, il existerait d'ailleurs déjà disséminées dans les nerfs les plus divers (Meyer), des lésions qui expliquent en partie le développement fatal des troubles moteurs malgré la présence de l'antitoxine qui demeure sans effet sur des lésions déjà établies. A plus forte raison, la

paralysie une fois déclarée, l'administration même très précoce de sérum est-elle incapable de la faire rétrocéder ; le retour du mouvement n'est pas plus précoce chez les diphtériques qui ont subi des injections que chez les autres.

Influence du sérum sur la sécrétion urinaire et sur les modifications de l'urine. — L'albuminurie, d'après Roux, Moizard, Baginsky, est moins fréquente chez les enfants traités par le sérum ; l'albuminurie, d'après eux, existant au moment de l'injection subit une diminution parallèle à la baisse de la température et du pouls. D'après d'autres cliniciens, le sérum n'empêche pas l'albuminurie (Le Gendre). Peut-être, d'ailleurs, y a-t-il sur la question quelques réserves à formuler, et les recherches méritent-elles d'être poursuivies; il y a de grande difficultés matérielles à recueillir l'urine des 24 heures chez l'enfant ; l'examen d'un seul échantillon, provenant d'une mixtion, n'a de valeur que pour cet échantillon ; il ne manque pas d'exemple de maladies infectieuses, où à une émission l'urine ne contient pas d'albumine, alors qu'à l'émission suivante elle en renferme des flots.

Il n'est pas prouvé cependant qu'il faille avec Ritter et Hansemann accuser le sérum de déterminer des lésions rénales ; Ritter aurait avec le sérum à haute dose produit chez l'animal des phénomènes d'irritation du rein, et sur 26 cas de diphtérie humaine traités par le sérum, 8 fois il aurait observé une néphrite à la fin de la maladie ; ces faits n'ont pas été confirmés par d'autres.

Quoiqu'il en soit, les injections de sérum antidiphtérique sont chez l'homme la cause de modifications urinaires passagères, qui paraissent bien être le résultat de l'action du sérum sur la nutrition (Desgrez) ; elles sont constantes, et ne peuvent être mises sur le compte de la fièvre, qui est inconstante ; elles persistent jusqu'à la chute de la dernière fausse membrane ; elles consistent en augmentation de la diurèse, augmentation de la densité de l'urine, hyperazoturie, l'urée doublant 24 heures après l'injection, augmentation des phosphates, diminution des chlorures (Charrin et Roger, Moizard, Le Gendre, Mongour, Poix), urobilinurie quelquefois (Le Gendre) ; sur 6 cas, où il fit des injections de sérum, Heckel a constamment observé de la peptonurie, qu'il attribue à l'élimination par le rein de la fibrine du sérum.

Guinon et Rouffilange, dans un cas où avaient été prati-

quées plusieurs injections de sérum. observèrent des accidents urinaires après les dernières ; la quatrième fut suivie d'anurie et de mort : dans une diphtérie aussi atténuée que possible, Thibierge (1895), quelques jours après une dernière injection de sérum, vit se produire après quelques phénomènes cutanés et articulaires. de l'anurie avec collapsus. Mon collègue et ami Frœlich, a vu chez 3 enfants d'une même famille, atteints de diphtérie et inoculés l'un avec 10 cc., les deux autres avec 20 cc. de sérum, une anurie complète s'installer dans les 24 heures qui suivirent l'injection, et persister, sans autre trouble, durant un jour. Bien que dans ces faits les troubles urinaires aient coïncidé exactement avec les inoculations de sérum, bien que l'anurie seule en particulier ait été signalée parfois à la suite de la sérothérapie, il est juste de remarquer que dans la diphtérie, non traitée par le sérum, l'anurie peut aussi être observée à titre de complication grave, habituellement mortelle, résultant, non pas nécessairement d'une néphrite, mais de l'action du poison de la diphtérie sur le système nerveux présidant à la sécrétion urinaire (Goodhall).

Les érythèmes et les arthropathies post-sérothérapiques. — Du côté de la peau, on observe quelquefois, après l'usage du sérum antidiphtérique, des réactions diverses.

Localement, au point de l'injection on peut voir apparaître des phénomènes insignifiants tels qu'érythèmes légers, ou plaques d'urticaire ; d'après Variot, il s'est rencontré quelques échantillons de sérum doués de propiétés pyogènes ; dans le courant de janvier et de février 1895, malgré l'antisepsie normalement pratiquée, les abcès furent communs au point d'inoculation à Trousseau et aux Enfants malades.

Depuis l'emploi du sérum antidiphtérique, les exanthèmes sont devenus plus fréquents dans la diphtérie ; autrefois, Sanné les avait rencontrés 50 fois sur 1.500 cas, soit 3,33 fois %; Cadet de Gassicourt 3,96 sur 100 ; ces éruptions de la diphtérie étaient contemporaines des accidents locaux et généraux de la maladie. Depuis l'emploi du sérum on les observe suivant les statistiques de 5 à 50 fois %, en moyenne 14 fois % Dubreuilh. Rarement l'exanthème post-sérothérapique apparait dès les premières heures après l'injection ; habituellement il est tardif, se montre ordinairement lorsque la diphtérie est guérie, dans une limite qui varie entre 4 et 12 jours après l'injection.

L'érythème, généralisé ou bien localisé au tronc ou aux membres du côté de la flexion, présente le type rubéoliforme, érysipélatiforme, scarlatiniforme, ortié ou pétéchial ; il est habituellement symétrique, ordinairement polymorphe, et souvent prurigineux ; quelquefois même, le prurit existe seul. Fugace, sujette à reparaître ou très tenace, l'éruption peut exister quelques heures seulement ou durer 2-3 jours ; ordinairement, elle est apyrétique, mais peut quelquefois s'accompagner de fièvre éphémère, allant parfois jusque 40° (Moizard, Lublinsky), et de quelques phénomènes généraux insignifiants. Les érythèmes post-sérothérapiques, d'après certains auteurs, pourraient exister aussi bien dans les formes pures ou bénignes de la diphtérie que dans les formes associées ou compliquées; Chantemesse (décembre 1895), à la crèche des enfants diphtériques, sur 66 cas de diphtérie pure, les rencontra 19 fois, soit 28 %, et 9 fois sur 41 cas de diphtérie compliquée, soit 22 % ; tous ces cas avaient été traités par le sérum.

Le purpura peut se montrer comme seule manifestation cutanée (Mendel, Moizard).

Dans un cas de diphtérie légère, Mendel vit se produire, 48 heures après l'injection, une hémorragie profuse par la muqueuse nasale ; j'ai connaissance d'un fait du même genre.

L'arthropathie, d'une rareté extrême dans la diphtérie, est devenue moins exceptionnelle depuis l'emploi du sérum ; les déterminations articulaires marquées par de la rougeur, de la chaleur, du gonflement de l'articulation sans grand épanchement, quelquefois simplement par de la douleur, occupent ordinairement le genou, le cou-de-pied, la hanche ; elles sont habituellement légères, fugaces et apyrétiques ; dans quelques cas, cependant, elles ont pris les allures d'un rhumatisme articulaire aigu (Moizard) ; Broca, dans un cas, a observé une suppuration de l'articulation du coude. Les arthropathies sont souvent contemporaines de l'exanthème ou peuvent s'accompagner d'une éruption pétéchiale (Haller).

Ces réactions cutanées et articulaires observées chez des personnes non diphtériques, inoculées préventivement avec le sérum, ressortissent donc bien, dans la majorité des cas, à l'action du sérum et ne sont pas attribuables à la diphtérie; Scholz, en particulier, vit se produire chez un médecin et chez sa femme, injectés phophylactiquement, une poussée d'urti-

caire accompagnée d'arthropathies. Moizard fait remarquer que ces effets s'observent souvent par séries ; le sérum de certains chevaux paraît les déterminer plus particulièrement (Le Gendre).

D'ailleurs, ce n'est pas comme sérum de cheval immunisé que le sérum antidiphtérique appelle les phénomènes cutanés ou articulaires signalés ; Johanessen ayant injecté du sérum antidiphtérique et du sérum de cheval non immunisé à des enfants non diphtériques, observa, dans les deux séries de cas, des érythèmes, des arthropathies et de la fièvre. Le sérum des animaux qui ont reçu des toxines pneumococciques ou tuberculeuses peut produire les mêmes déterminations que le sérum de cheval immunisé ou non immunisé contre la diphtérie ; ces déterminations paraissent même ne pas dépendre de la dose de sérum injecté (Netter) ; elles relèvent donc bien de l'introduction dans l'organisme d'un sérum étranger ; d'après Netter (1896), les substances capables de donner naissance aux phénomèmes post-sérothérapiques ne se trouveraient dans le sérum qu'à des moments déterminés.

Les accidents post-sérothérapiques. — Dans quelques cas, plusieurs jours après l'injection, d'habitude assez tardivement vers le 12e-14 jour, rarement d'une façon précoce, on a vu se développer un cortège de symptômes alarmants, caractérisés par de la fièvre, des vomissements, des phénomènes choléri formes, des arthropathies, des érythèmes, des pétéchies, souvent par de l'albuminurie, quelquefois par des adénopathies, toujours par un état général grave ; quelques-uns, parmi ces symptômes, peuvent prédominer, et d'autres manquer. Ces accidents ont une durée de 4-5 jours environ, rarement ils se sont prolongés pendant quelques semaines (Thibierge) ; presque toujours ils disparaissent sans laisser de traces ; dans quelques cas très exceptionnels, ils se sont terminés par la mort (Hutinel, Guinon et Rouffilange, Izor Alfoldi, Vierordt, Lennox Brown, Rosenthal, Pistis, Soltmann, Hagenbach).

Beaucoup estiment que le sérum antidiphtérique est innocent de ces complications. Le syndrome des accidents graves post-sérothérapiques, très analogue à celui décrit par Hutinel dans les infections streptococciques sévères de la gorge, doit, d'après Sevestre et Hutinel, être impliqué à des infec-

tions secondaires ; d'après Sevestre et Méry, dans les cas de complications post-sérothérapiques, on trouverait toujours le streptocoque virulent dans la gorge, et les accidents sérieux signalés manqueraient dans les cas de diphtérie pure traités par le sérum. Marfan et Apert (1896), sur 25 enfants scarlatineux atteints d'angine diphtéroïde, sans bacille de Lœffler, mais inoculés préventivement avec 20 cc. de sérum antidiphtérique, virent se produire 7 fois des érythèmes avec arthropathies et fièvre, soit 28 fois pour 100, alors qu'au pavillon de la diphtérie, la proportion de ces accidents n'est que de 10-15 %; cette fréquence concorderait avec la remarque faite par Sevestre que les éruptions dues au sérum se voient surtout dans les angines avec association streptococcique. Il est vrai que la streptococcie est d'une démonstration difficile dans les formes graves ; car, d'une part, la découverte du streptocoque dans le sang des septicémiques est en général un fait rare; et, d'autre part, le streptocoque est fréquent, sinon constant, dans la gorge des diphtériques et même des individus sains; des injections de sérum antistreptococcique ne donnèrent pas d'ailleurs, dans quelques cas de ce genre, des résultats concluants (Sevestre et Méry). Les rapports qui pourraient exister entre l'injection de sérum et cette streptococcie hypothétique sont, du reste, très obscurs ; d'après les expériences de Méry, le sérum antidiphtérique n'augmente pas la virulence du streptocoque; l'injection de sérum joue-t-elle alors le rôle de cause déterminante de l'infection streptococcique en diminuant la résistance de l'individu, ou agit-elle par un autre mécanisme inconnu (Sevestre) ?

En tous cas, il paraît fort difficile, jusqu'à nouvel ordre, de décider ce qui, dans les accidents graves post-sérothérapiques, revient d'une part à l'infection secondaire, et d'autre part au sérum normalement véhicule de ferments. Peut-être, pour provoquer les phénomènes post-sérothérapiques, légers ou graves, le sérum agit-il non directement, mais par l'intermédiaire d'altérations chimiques qu'il détermine dans les humeurs: ainsi s'expliquerait la période d'incubation qui précède l'éclosion des accidents (Thibierge). Ou bien, les substances albuminoïdes du sérum incorporées sous la peau et, par conséquent, soustraites à l'action des sucs digestifs qui les rendraient assimilables, subissent-elles, après une période de temps assez fixe, des dédoublements variés, dont certains produits déterminent, par intoxication, les troubles en question (Variot) ?

Dans quelques cas indiqués par Moizard et Variot, le sérum antidiphtérique a paru donner un coup de fouet à l'infection tuberculeuse : le fait demande à être confirmé.

En somme, appliqué à la dipthérie humaine, le sérum antidiphtérique par son action sur le système nerveux et les vaso-moteurs, par son action sur les phagocytes, par son action bactéricide sur le bacille de Lœffler, amène le détachement et la fonte des fausses membranes, tarit par le fait même la source du poison, enraye le processus pseudo-membraneux, et supprime les accidents mécaniques occasionnés par l'existence de la fausse membrane ; par son action antitoxique, par les nouvelles propriétés qu'il confère aux cellules et à l'économie entière, il permet à l'organisme de résister à l'intoxication par le bacille diphtérique, et de détruire le poison ; il atténue ainsi et supprime les symptômes dus à l'intoxication. N'ayant de vertu spéciale que vis-à-vis le bacille diphtérique et ses poisons, le sérum antidiphtérique ne pourra à priori remédier aux effets résultant ou d'infections par des microbes associés, ou de troubles mécaniques de la circulation et de la respiration, ou d'une altération trop profonde des éléments anatomiques par le poison diphtérique. En tant que serum étranger, il amène quelquefois après son injection des phénomènes passagers, sans signification pronostique, tels qu'exanthèmes, arthropathies, fièvre légère ; enfin il est des cas incontestables mais fort rares, où, soit en sa qualité de sérum, soit par l'intermédiaire de modifications chimiques humorales qu'il provoque, soit en déterminant des infections secondaires, il a occasionné des accidents graves, très exceptionnellement mortels.

Les effets bienfaisants, supérieurs à ceux d'aucun procédé thérapeutique, l'emportent tellement sur les effets fâcheux, que ceux-ci ont été partout jugés incapables de nuire à la pratique de la sérothérapie antidiphtérique, issue de longues, anciennes et patientes recherches de laboratoire, application brillante d'une méthode dont l'honneur rejaillit sur tous les ouvriers de la première heure : les chiffres d'ailleurs en font universellement foi.

VII

Résultats généraux de la sérothérapie antidiphthérique.

Partout où a été appliqué le sérum au traîtement de la diphtérie, les statistiques indiquent un abaissement notable du chiffre de la mortalité. Il suffira de rappeler quelques exemples pris au hasard.

Abaissement du taux général de la mortalité par diphtérie.

Pendant que du 1er février au 24 juillet 1894, sur 448 petits diphtériques traités par le sérum de Roux aux Enfants Malades à Paris, la mortalité était de 24, 5 p. 100, à la même époque sur 520 enfants entrés à l'hôpital Trousseau, mais non soumis aux injections de sérum la mortalité était de 60 p. 100. En Allemagne sur 121 enfants traités par la sérothérapie, la mortalité était de 33 p. 100, tandis que durant la même épidémie sur 106 non injectés la mortalité était de 53 p. 100 (Körte).

A New-Yorck en 1895, après l'introduction du sérum antidiphtérique, sur 7,921 cas de diphtérie, la mortalité tombe â 19, 43 p. 100, tandis qu'en 1894, sur 7,446 cas elle avait été de 30 p. 100; à Boston dans les 6 premiers mois de 1895, la mortalité tomba à 15, 9 p. 100, au lieu de 30, 1 p. 100, chiffre où elle s'était maintenue dans les 6 premiers mois des années 1891-1894 ; pendant le même temps à Philadelphie, où le sérum n'était pas employé, la mortalité dans les 9 premiers mois de 1895, fut sur 2213 cas de 32, 8 p. 100.

En France, la moyenne annuelle des décès par diphtérie pendant le premier semestre des années 1884-1894, pour les villes de plus de 20,000 habitants comprenant en tout 8,150,000 habitants, a été de 2,627 ; la moyenne des décès pendant le premier semestre de 1895, année du sérum, s'est abaissée à 904 : la diminution de la mortalité a été de 65 %. Depuis que l'emploi du sérum se répand, la mortalité par mois va en diminuant en France pour la diphtérie; de 205 en janvier 1895, elle tombe à 160 en avril, à 84 en juin.

Monod évalue à 15,000 le nombre d'existences que le sérum pourra épargner annuellement dans toute la France.

William Welch réunissant 82 statistiques provenant de 80 sources différentes, et choisies en pays divers, trouve sur 7.166 cas de diphtérie traités par le sérum, 1.239 décès, soit une mortalité de 17,3 % ; en tenant compte de la mortalité pour les cas antérieurs et pour les cas non traités par le sérum, la mortalité sans usage de la sérothérapie eût été de 42,1 %.

Si au lieu de considérer des chiffres globaux, comprenant un ensemble de statistiques, et frappant surtout parce qu'ils témoignent d'une diminution massive de la mortalité dans la diphtérie, on recherche les variations de la mortalité avec le sérum, on note des différences fort curieuses, qui montrent bien que les chiffres n'ont de valeur comparative que pour les milieux où ils ont été recueillis.

A Madrid, la mortalité par diphtérie avait été de 1880 à 1894, en moyenne de 80 % ; depuis l'usage du sérum elle serait tombée à 8 % (Robert) ; à Budapesth, la mortalité qui autrefois atteignait le chiffre élevé de 60 %, s'est réduite avec le sérum à 25 %.

Alors qu'à Paris et Berlin, la mortalité par diphérie avant le sérum variait de 40 à 55 % , à Londres, la diphtérie moins meurtrière tuait en 1892 et 1893, sur 4.857 cas, 30 fois sur 100 ; en 1893 même, sur 1.249 cas la mortalité avait été de 26,4 %, chiffre à peu près analogue au chiffre relevé dans bien des villes du continent depuis la sérothérapie. En 1894, avant la sérothérapie, la mortalité moyenne de l'année, à Londres fut de 29,6 % sur 3.042 cas : au mois d'août de cette année, elle tomba même au South Eastern Hospital à 18 % (Mac Combie) ; en 1895, après l'emploi du sérum, elle fut sur 3.529 cas de 22,5 %, chiffre qu'il faut comparer non pas à la moyenne d'un mois quelconque choisi avant la sérothérapie, mais à la moyenne des années précédentes.

A en juger d'après la plupart des multiples statistiques publiées en tous pays et dont il n'est pas possible d'encombrer ce rapport, la mortalité par diphtérie qui autrefois variait suivant les années et suivant les milieux de 55 à 35 %, est tombée depuis l'usage du sérum à 12-25 % ; elle se réduit encore si, comme beaucoup d'auteurs, en défalque du chiffre des décès les cas où la mort se produisit dans les 24 heures qui suivirent l'injection, et où par conséquent le

sérum injecté trop tard n'eut pas le temps de produire ses effets ; ainsi, pour citer quelques exemples, Sevestre qui sur 526 cas de diphthérie a une mortalité globale de 11 %, voit ce chiffre baisser à 6,9 %, s'il retranche les cas où la mort est survenue 24 heures après l'injection ; sur 252 cas de diphtérie à Grenoble, la mortalité dans les mêmes conditions, tombe de 13 % à 6 %. (Berlioz).

Pour un même milieu, les chiffres les plus bas de mortalité, notés avant l'usage du sérum, sont toujours bien plus élevés que le chiffre de la mortalité pour la fin de 1894 et pour 1895, années de la sérothérapie appliquée, même si l'on tient compte de ce fait, que la mortalité par diphtérie dans bien des milieux tendait à baisser depuis quelques années déjà avant la sérothérapie, comme le montre une statistique de l'hôpital Friedrichshain à Berlin, où l'on voit dans les trois dernières aunées avant le sérum la mortalité tomber à 38 p. %, alors qu'auparavant elle était de 56 p. % (Weibgen). A la clinique royale de chirurgie à Berlin, la mortalité par diphtérie est en 1894-1895 après le sérum, de 29,5 p. %, chiffre deux fois moindre que le chiffre moyen constaté à la même clinique depuis 10 ans ; la mortalité la plus basse avait été en 1891 de 45,9 p. % (Rindfleisch). A Genève de 1890 à 1894, la mortalité par diphtérie avait varié de 47,8 p. % à un minimum de 26,8 p. % observé en 1893 : en 1895, après l'usage du sérum elle tomba à 6,4 p. % (Revilliod).

La comparaison des statistiques faites de certaines façons pourraît prêter à des confusions préjudiciables : il importe par exemple de ne pas rapprocher tels résultats obtenus avec le sérum à Genève, de la statistique établie avant la sérothérapié à Münich, où la maladie particulièrement bénigne, n'a tué, d'après Aub, dans les 6 dernières années avant le sérum que dans 6,14 p. % des cas.

Entre les mains d'un même clinicien, on voit le sérum donner dans les mêmes milieux des résultats supérieurs à ceux d'excellentes méthodes thérapeutiques antérieurement usitées d'une façon systématique ; ainsi Moizard, qui en employant la glycérine sublimé au 1/20 faisait tomber la mortalité de la diphtérie à 19-17 p. %, obtenait quelque temps après sur 231 cas traités par le sérum, une mortalité de 17,71 p. %.

Influence de diverses circonstances sur les résultats obtenus.

Il est d'ailleurs bien évident que pour apprécier à sa juste valeur la méthode sérothérapique, les chiffres d'ensemble sont absolument insuffisants : le pronostic de la diphtérie varie considérablement suivant les formes cliniques, les localisations, les complications, les associations microbiennes, suivant l'âge des individus atteints, l'époque où est appliqué le traitement. Tous ces facteurs doivent entrer en ligne de compte, si l'on veut juger sainement l'effet du médicament : on doit se rappeler en particulier que le sérum n'a point d'effet sur les infections associées, et ne peut remédier aux effets toxiques de la phase ultime de la maladie.

Résultats suivant le moment de l'injection. — Plus l'intervention est précoce, moins les membranes sont étendues, plus aussi le sérum a de chances de succès : quelques chiffres le montrent.

D'après Samguine de Moscou, la mortalité après l'injection faite le 2e jour est de 10,5 p. %; après le 3e jour, elle est de 13,3 p. %; le 4e jour, de 16,8 p. % ; avec les injections pratiquées du 5e-7e jour la mortalité a varié de 33-40 p. %.

William Welch, s'appuyant sur les chiffres indiqués dans les 80 statistiques qu'il a compulsées, trouve que sur 814 cas injectés avant le 3e jour, la mortalité a été de 5,5 %; elle a été de 13-15-19-29 % pour les cas injectés du 3e au 5e jour ; elle a été de 34 % pour les cas injectés le 6e jour ou plus tard.

Ici cependant, comme partout, il faut compter avec le hasard des séries : ainsi, tandis que Funck à Bruxelles note pour les cas injectés le 2e jour une mortalité de 10 %, et pour ceux inoculés le 4e jour une mortalité de 8 %, il trouve pour ceux injectés le 3e jour une mortalité de 32 %.

Dans les formes graves, l'intervention sérothérapique n'a de chances de succès que si elle est précoce : ainsi Körte sur 14 cas graves injectés pendant les 3 premiers jours n'a que 3 morts ; sur 29 cas graves injectés le 4e jour, il compte 22 morts. Von Ranke, sur 22 diphtéries septiques où le traitement fut commencé avant la fin du 3e jour observe 2 décès ; sur 8 formes septiques traitées du 4e-7e jour, il a 6 morts.

Résultats suivant l'âge. — Chez le tout jeune enfant, les résultats sont moins favorables que dans la seconde enfance et l'adolescence : Funck, de 8-12 ans n'a pas observé de décès avec la sérothérapie ; de 6-8 ans la mortalité a été de 20 %, de 4-6 ans de 15,6 %, de 2-4 ans de 27,4 %, au-dessous de 2 ans elle a été de 45 %. D'après la statistique générale de William Welch comprenant 7.166 cas, la mortalité de la diphtérie depuis l'usage du sérum est au-dessous de 2 ans de 33,3 %. Chantemesse cependant a obtenu des résultats bien plus favorables ; sur une série de 49 enfants âgés de moins de un an et traités par le sérum, il n'eut qu'une mortalité de 14 % : un décès sur 26 cas de diphtérie pure, 6 sur 29 cas de diphtérie compliquée. Avant l'usage du sérum, la mortalité par diphtérie chez les enfants âgés de moins de 2 ans était de 60-80 %.

Il est juste d'ajouter, qu'abstraction faite du sérum, la diphtérie est d'autant plus bénigne et moins meurtrière, que l'on s'éloigne de l'enfance ; avant le sérum la mortalité par diphtérie était dans l'armée, en France, de 9-12 % (Catrin).

Résultats dans la diphtérie pure et dans la diphtérie associée. — La diphtérie pure, sans association microbienne, surtout sans association streptococcique, ni complications, donne à la sérothérapie les meilleurs résultats.

Dans l'angine diphtérique pure, la mortalité varie suivant les statistiques de 7,5 % (Roux) à 4,34 (Perregaux), 3,4 (Sevestre et Méry), 1,50 (Chantemesse), et même 0 % (Filatoff) ; dans l'angine diphtérique avec association streptococcique la mortalité depuis le sérum varie de 34 % (Roux, Chantemesse) à 28 (Filatoff), 12,50 et 13,3 % (Perregaux, Sevestre et Méry).

Dans l'angine avec croup sans association streptococcique, Sevestre et Méry ont eu une mortalité de 7,59 % ; dans l'angine avec croup, compliquée d'association streptococcique, la mortalité a été de 23, 80 %.

Il importe donc, si l'on veut être fixé sur la valeur du sérum dans un cas donné, de décider bactériologiquement s'il s'agit d'une diphtérie pure ou d'une diphtérie associée au streptocoque. Il faut se rappeler cependant que le streptocoque est un parasite normal de la bouche saine, et qu'il existe presque toujours avec le bacille de Lœffler sur les tubes ensemencés avec les fausses membranes diphtériques

(Roux et Yersin) ; la confluence des colonies de streptocoques sur les tubes de sérum ensemencés avec la fausse membrane diphtérique, paraît être actuellement le seul signe plausible d'une diphtérie associée au streptocoque (Martin). Il est vrai qu'il est difficile souvent de préciser la limite de la confluence ; il est vrai aussi que l'ensemencement fait avec des produits recueillis dans des bouches normales chez des individus sains, donne tantôt des colonies à peine apparentes, tantôt des colonies confluentes (Widal et Besançon). Peut-être, pour plus de sûreté, faudrait-il alors s'en rapporter à la virulence des streptocoques unis sur la même culture au bacille de Lœffler, pour savoir s'il s'agit ou d'une véritable association pathogène, ou simplement de l'union accidentelle d'un streptocoque parasite et d'un bacille : mais rien n'est sujet à mutation comme la virulence des cultures de streptocoques; et Widal et Besançon ont vu des échantillons de streptocoques provenant d'angines diphtériques, donner quelquefois des accidents aux lapins, alors qu'ils n'avaient pas fourni de colonies confluentes sur les tubes primitifs de sérum.

A en croire les résultats de von Ranke (1895), l'union du streptocoque avec le bacille de Lœffler ne doit pas nécessairement impliquer l'idée d'une diphtérie à symptômes généraux graves; d'après l'étude bactériologique de plus de 200 cas de diphtérie, il conclut que l'association du streptocoque est aussi fréquente dans les cas de diphtérie ordinaires (83,1 %) que dans les formes septiques (81,4 %) : les phénomènes septiques sont le résultat d'une intoxication diphtérique plus grave et par conséquent plus rebelle au sérum. Telle est aussi la conclusion de Genersich (1894) : sur 25 cas de diphtérie sévère à forme septique, où l'examen des viscères fut pratiqué quelques heures après la mort, 4 fois seulement le streptocoque fut décelé ; et cependant dans ces cas, il existait de la fétidité de l'haleine, de la gangrène de la muqueuse, un teint plombé, de l'adynamie, de la faiblesse cardiaque, de la néphrite, quelquefois de la fièvre. Dans les diphtéries toxiques, observées dans son service, Variot (1896) dit que tantôt on a décelé le bacille de Lœffler pur, tantôt le bacille de Lœffler associé au streptocoque ; la même association peut d'ailleurs exister dans les angines diphtériques légères : la gravité de la maladie et la mortalité ne lui ont pas paru différer dans les angines pures et dans les angines associées. Sur

70 enfants diphtériques traités par le sérum, Saint-Philippe et Tocheport à Bordeaux n'ont pas remarqué que les cas à association fussent plus graves que les diphtéries pures.

Quoi qu'il en soit du problème des diphtéries polymicrobiennes, si l'on se borne à envisager la question pratiquement au point de vue des applications sérothérapiques, il semble, jusqu'à nouvel ordre, que les membranes diphtériques donnant par culture, en même temps que le bacille de Lœffler, des colonies nombreuses de streptocoques, se rapportent, dans la majorité des cas, à un groupe de diphtérie où le succès du sérum est moins assuré que dans la diphtérie pure.

Résultats suivant la gravité de la maladie. — Si maintenant, abstraction faite des associations microbiennes, on recherche les effets du sérum, suivant la gravité des cas, jugés uniquement d'après leur physionomie clinique, on note, ainsi qu'il est facile de le prévoir, que son effet est d'autant plus appréciable qu'il s'agit de formes plus bénignes. Revilliod, sur 21 cas légers qui, d'après lui, auraient probablement guéri sans intervention, n'a eu aucun décès ; 18 cas sérieux ont tous guéri ; sur 23 cas graves, il eut 4 morts. D'après Funck, depuis le sérum, dans la forme membraneuse localisée, la mortalité est de 0 %; dans les formes progressives, de 17 % ; dans les formes septiques, de 83 %. Pour Körte, avec le sérum, les cas légers donnent une mortalité de 3,3 % ; dans les cas moyens, où les symptômes locaux sont marqués et les symptômes généraux peu dessinés, la mortalité est de 29,8 % ; les cas graves, avec phénomènes généraux accentués, fournissent une mortalité de 58,2 %. Dans les formes toxiques, d'ailleurs rares, la mort, d'après Variot (1896), sauf dans quelques cas, a été la règle, bien que le sérum ait été donné à la dose considérable de 100-150 cc. en 2 jours; le sérum déterminait bien ou hâtait la chute des membranes, mais il n'avait aucun effet sur les phénomènes généraux.

Il faut ajouter que pour Escherisch, la mortalité de la diphtérie avant la sérothérapie était, dans les formes localisées, de 0 % ; de 56 % dans les formes progressives ; de 100 % dans les formes septiques.

Si le sérum ne peut revendiquer à son actif la guérison des formes localisées et des formes légères de la diphtérie,

qui guérissent souvent seules ou sous l'influence des traitements anciens, et dont simplement il hâte la guérison, il reste responsable d'une diminution considérable de la mortalité dans les formes progressives, où elle n'est plus que de 17 % (Funck), au lieu de 50-60 % ; il reste redevable d'une diminution légère il est vrai, de la mortalité dans les diphtéries septiques ou toxiques, formes d'ailleurs exceptionnelles, qui tuaient autrefois dans 100 % des cas. Alors que le sérum n'a qu'un mince mérite à aider à la guérison de 10 cas légers, il a un mérite considérable à guérir 5 fois sur 10 dans les cas graves.

Résultats de la sérothérapie dans le croup. — *Abaissement du chiffre des croups.* Le sérum, en arrêtant l'extension des membranes dans les formes progressives de la diphtérie, a diminué dans de fortes proportions le nombre des croups. Filatoff, à Moscou, depuis le sérum, ne compte plus que 28 croups sur 100 diphtéries, alors qu'autrefois la proportion était de 68 %.

Abaissement du chiffre des interventions opératoires dans le croup. La propagation du processus membraneux au larynx étant plus rare, le nombre des interventions opératoires dans la diphtérie s'est considérablement restreint ; il s'est restreint aussi parce que, même en cas de diphtérie du larynx, le sérum enrayant la formation des membranes et provoquant la chute de celles qui existent, les phénomènes graves de sténose et d'asphyxie sont moins fréquents ; aussi l'intervention ne se fait-elle plus guère que dans les cas où les enfants présentent des signes inquiétants de laryngosténose au moment de l'injection.

William Welch trouve que sur 4.294 diphtéries traitées par le sérum, l'opération n'a été jugée nécessaire que dans 27 % des cas. Mais ici encore, la statistique globale ne donne que des renseignements trop vagues ; la fréquence des interventions chirurgicales dans la diphtérie, bien qu'ayant baissé partout où le sérum est en usage, varie cependant dans de fortes proportions, suivant les milieux et suivant les statistiques particulières. Du 1er octobre au 30 novembre 1894, sur 294 diphtéries reconnues bactériologiquement et traitées par le sérum au pavillon Bretonneau,

à l'hôpital Trousseau, la proportion des interventions a été de 36 °/₀ (Perregaux) ; c'est à peu près également le chiffre donné par Roux ; dans le service de Sevestre, aux Enfants malades, en l'espace de six mois, l'intervention a été jugée nécessaire dans 14 °/₀ des cas ; autrefois, de 1887 à 1894, elle se faisait dans 36 °/₀ de diphtéries. Sur 94 diphtéries, Funck de Bruxelles, n'a été contraint de recourir à la trachéotomie que 8 fois (soit 8,2 °/₀), alors même qu'il existait souvent au moment de l'injection, un tirage prononcé ; Rindfleisch, à Berlin, a été obligé d'intervenir dans 40 °/₀ des cas traités par le sérum, alors qu'auparavant l'intervention eût été de 58,8 °/₀.

De telles différenees dans les indications de l'intervention, tiennent sans nul doute aux variations de gravité de la diphtérie suivant les milieux et suivant les séries ; elles dépendent aussi du moment où les malades sont soumis à l'injection : il est évident que plus l'injection est tardive, plus le processus membraneux a eu de chances de s'étendre, et plus les phénomènes de sténose sont accentués lorsque l'inoculation de sérum est pratiquée.

Abaissement du chiffre de la mortalité après l'intervention dans le croup. Non seulement la pratique de la sérothérapie a diminué les nécessités de l'action opératoire dans la diphtérie, mais encore, appliquée dans les cas ou l'intervention a été jugée urgente, elle détermine une issue plus souvent favorable qu'autrefois.

Körte a vu avec le sérum la mortalité chez les trachéotomisés tomber de 77,5 p. °/₀ à 52, 4 p. °/₀ ; dans la statistique de Perregaux, la mortalité après trachéotomie baisse de 80 p. °/₀, chiffre qu'elle atteignait à l'hôpital Trousseau avant le sérum, à 35,89 p. °/₀. Sur 104 croups opérés avant le sérum à l'hôpital de Nancy par MM. Frœlich et Düffner durant leur clinicat, la mortalité avait été de 63 p. °/₀ ; depuis l'emploi du sérum, le chiffre des croups envoyés à l'hôpital semble avoir baissé, probablement parce que les enfants à la première atteinte sont traités en ville et préservés des accidents graves ; sur 20 cas de croup trachéotomisés par MM. Düffner, André et Pilon chefs de clinique et traités par le sérum, on ne compte que 2 morts. La mortalité dans le croup opéré est de 46 p. °/₀ depuis le sérum dans la statistique de Chaillou, de 40 p. °/₀ dans celle de Moizard, de 37,5 p. °/₀

dans celle de Lebreton et Magdelaine ; d'après le rapport du *British med. Journal,* sur 225 croups trachéotomisés la mortalité avec le sérum fut de 25 p. %. Roux qui indique une mortalité générale de 39,2 p. % chez les trachéotomisés traités par le sérum, trouve que la mortalité est de 30,9 p. % chez les trachéotomisés atteints de croups diphtériques purs, et de 62 p. % chez les trachéotomisés atteints de croups diphtériques avec association streptococcique. William Welch, d'après un ensemble portant sur 1160 interventions, note une mortalité de 39,8 p. % chez les trachéotomisés traités par le sérum. Rindfleisch constate que, depuis le sérum, la mortalité chez les trachéotomisés a été de 15 p. % inférieure à celle de la moyenne des 10 années précédentes et de 6,5 p. % inférieure au chiffre le plus favorable observé dans ces mêmes années. Körte qui, chez les enfants de moins de 2 ans, avait autrefois après la trachéotomie une mortalité de 90 p. %, a vu cette mortalité baisser à 62 p. % depuis le sérum.

Il est bon de remarquer que dans certains milieux où la diphtérie est moins sévère, la trachéotomie donnait avant le sérum des résultats aussi favorables que ceux obtenus depuis le sérum dans d'autres milieux : ainsi à Bordeaux, avant la sérothérapie, la mortalité chez les trachéotomisés n'était que de 35 p. % (Moussous).

Mais il semble que ce soit le tubage du larynx dans le croup qui ait le plus bénéficié de la pratique sérothérapique : tandis qu'avant l'usage du sérum, la mortalité chez les intubés était de 66 p. %, d'après la statistique de Bokaï portant sur 700 tubages, la mortalité après tubage depuis la sérothérapie, sur un ensemble de 231 intubations faites en un an dans le service de Variot à Trousseau est descendu à 44 p. %, à 43 p. % pour d'Astros de Marseille, à 29,16 p. % pour Le Breton, à 24,48 p. % pour Chaillou, à 22,2 p. % pour Sevestre et pour Martin, à 13 p. % pour Gangofner de Prague. Dans la statistique globale de William Welch, la mortalité chez les intubés est de 28,9 p. %.

Avant le sérum la mortalité, chez les jeunes enfants intubés avant l'âge de 2 ans, était de 85 p. % ; sur 54 enfants au-dessous de 2 ans chez lesquels le tubage fut pratiqué après injection de sérum, la mortalité fut dans le service de Variot de 58 p. %.

Aussi, beaucoup de médecins préfèrent-ils actuellement

le tubage à la trachéotomie, sauf indications spéciales. La supériorité relative du tubage date réellement de la sérothérapie : 24 heures après la première injection, les fausses membranes diphtériques ne se reproduisent plus ; trois jours après l'inoculation du sérum, les membranes ayant généralement disparu, l'obstruction du tube tend à devenir plus rare, et en tout cas elle a des chances pour ne se produire guère que dans les premières heures : un des grands inconvénients du tubage est ainsi supprimé ou diminué par le fait de l'action anti-membraneuse du sérum (Martin).

Sur 526 enfants diphtériques entrés au service de Sevestre du 1er mai au 1er novembre 1895, et traités par le sérum, on pratiqua 72 tubages, ce qui porte à 15 p. % seulement le chiffre des interventions jugées nécessaires dans la diphtérie ; la trachéotomie ne fut jugée urgente que dans 4 cas, où il s'agissait de laryngite sous-glottique, ou de croup *in extremis*. Sur 12 cas où la trachéotomie avait semblé indiquée aux Enfants malades en novembre et décembre 1895 et en janvier 1896, 5 fois il fut démontré qu'il s'agissait de laryngite non diphtérique ; plusieurs fois les symptômes d'asphyxie étaient dus à une broncho-pneumonie, qui en avait imposé pour une asphyxie d'origine laryngée ; dans une autre série, en l'espace de 9 mois, il ne fut pratiqué qu'une trachéotomie dans un cas de diphtérie bronchique, contre 100 tubages (Bensaude et Rist).

La guérison a d'autant plus de chances de se produire en cas d'intubation dans le croup, que le tubage a suivi de plus près l'injection de sérum ; généralement les enfants tubés dans les 24 heures qui suivent l'administration du sérum guérissent facilement (Chaillou).

Pour apprécier justement les effets de la sérothérapie dans le croup, il serait avantageux de voir séparer dans les statistiques les croups sans phénomènes d'intoxication, agissant simplement par oblitération mécanique, des croups bien plus rares de la diphtérie septique ou toxique, où le sérum peut rester sans effet.

Tous ces chiffres, qu'on pourrait multiplier bien davantage, suffisent à montrer que depuis l'emploi du sérum, la mortalité a diminué d'une façon générale dans la diphtérie, que le croup est devenu moins fréquent, et que les guérisons après la trachéotomie et le tubage sont bien plus nom-

breuses ; ils montrent aussi que les effets du sérum sont effets variables, dépendant pour une bonne part de facteurs non négligeables, tels que l'âge des malades, la forme de la maladie, sa localisation, les associations microbiennes, les complications.

Bien que les statistiques accusent depuis le sérum une diminution incontestable de la mortalité par diphtérie, il serait injuste de vouloir les superposer strictement aux statistiques des années antérieures: abstraction faite des variations de gravité de la diphtérie suivant les années, les séries, les milieux, il est nécessaire de remarquer que la bactériologie a fait rentrer dans la diphtérie une foule de cas qui, autrefois, n'étaient pas classés comme diphtériques ; avant 1895, par exemple, il entrait annuellement au pavillon des diphtériques, à l'hôpital Trousseau, 800-900 enfants ; en 1895, sans que la diphtérie ait paru augmenter, le nombre des diphtériques admis fut de 1400, c'est-à-dire supérieur de 400-500 cas à celui des années précédentes (Variot).

VIII

Des indications de la sérothérapie antidiphtérique.

Sérothérapie dans les angines non membraneuses à bacilles de Lœffler. — Trousseau autrefois déjà, admettait, à côté de la diphtérie franche, des cas frustes sans fausse membrane ; l'existence de ces cas a été plusieurs fois depuis, démontrée soit par des faits de contagion, soit par les méthodes plus récentes de la bactériologie (Jacobi, Guthrie, Koplick, Feer, Escherisch, Martin et Chaillou, etc...). La bactériologie, en particulier, surtout depuis l'application du sérum, a montré chez l'enfant, que dans nombre de tonsillites lacunaires, d'amygdalites pultacées, de pharyngites catarrhales, d'angines herpétiques, la culture fournit le bacille de Lœffler (Variot) ; Koplick, en Amérique, sur 37 cas d'angines simples, folliculaires, catarrhales ou pultacées, observés au cours d'une épidémie de diphtérie, a observé le bacille de Lœffler. Dans une thèse récente, Roché, sur 137 cas de diphtérie de l'adulte étudiés à la clinique de Gouguenheim, en comptait 73 sans fausses membranes, sous forme d'amygdalites folliculaires,

d'angines herpétiques ne différant pas cliniquement de l'angine herpétique vulgaire, d'angines pultacées, d'angines aiguës existant quelquefois sans fièvre et sans adénopathie, et même d'angines phlegmoneuses ; il conclut que le tableau de l'angine diphtérique s'appuie tout entier sur la présence du bacille de Lœffler.

Ici se pose une question capitale au point de vue phophylactique comme au point de vue thérapeutique : ces angines catarrhales, folliculaires, pultacées, herpétiques, à bacilles de Lœffler, ne différant pas au point de vue clinique, des angines catarrhales, folliculaires, pultacées, herpétiques sans bacille de Lœffler, sont-elles, dans ces cas, bien réellement des formes de la diphtérie, et le diagnostic de la diphtérie n'existe-t-il plus désormais que sur une base exclusivement bactériologique ? Ou bien le bacille diphtérique, ne jouant aucun rôle pathogénique, est-il dans ces angines un simple témoin, existant en parasite à la surface d'un pharynx atteint d'angine simple, comme il peut exister dans une gorge saine, chez des individus n'ayant jamais eu la diphtérie, ou chez des convalescents de diphtérie le recélant virulent ou non virulent ? Le problème est difficile à résoudre ; lorsque le bacille se trouve sous la forme de bacille court, ordinairement dénué de pouvoir pathogène, il est permis de le considérer comme une coïncidence sans relation avec le développement de l'inflammation pharyngée ; lorsqu'il existe sous forme de bacille long, la recherche de la virulence, pratiquement difficile et longue, seule pourrait permettre de croire à son rôle pathogène ; et encore faut-il, à ce point de vue, se souvenir que sur 330 personnes bien portantes, Hallock Park etBeebe ont trouvé 24 fois le bacille de Lœffler avec tous ses caractères, y compris la virulence.

Dans le diagnostic de la diphtérie, la prédominance accordée au criterium bactériologique peut paraître excessive ; la diphtérie bactériologique n'est pas toujours la diphtérie clinique. La diphtérie bactériologique se contente facilement du bacille de Lœffler ; la diphtérie clinique, outre le bacille de Lœffler, doit exiger la fausse membrane de Bretonneau, qui semble jusqu'à nouvel ordre devoir demeurer dans l'immense majorité des cas, avec le bacille, le signe de la diphtérie. L'examen clinique ne peut céder le pas devant la voix de la bactériologie, qui tendrait à ne plus admettre que deux classes d'angines, les angines à

streptocoques et les angines à bacilles de Lœffler. De même que les angines aiguës non diphtériques, malgré leurs communautés bactériologiques, doivent actuellement continuer à être classées d'après leur aspect local et leur évolution générale (Widal et Besançon), de même les caractères cliniques de la diphtérie doivent, s'ajoutant à la démonstration du bacille, rester la base du diagnostic de l'angine et de la laryngite diphtériques.

Quoi qu'il en soit, les angines aiguës non membraneuses, même lorsque la bactériologie y démontre le bacille de Lœffler, évoluant presque toujours suivant le mode des angines non diphtériques, et non suivant les habitudes de la diphtérie, il paraît inutile et prématuré, sinon imprudent, d'user à leur égard du sérum. L'injection retrouvera ses droits si la diphtérie bactériologique devient diphtérie clinique, si apparaissent des membranes pharyngées ou des symptômes laryngés.

Peut-être l'hésitation serait-elle permise, et l'indication de l'injection pourrait-elle se poser si, en même temps qu'un état général grave, existait dans l'angine aiguë non membraneuse des bacilles longs et virulents ; mais de pareils cas ne peuvent guère, semble-t-il, se rencontrer que dans un foyer d'épidémie diphtérique ; ou plutôt c'est dans ces conditions surtout que l'examen bactériologique d'angines simples non membraneuses, mais suspectes, aurait pratiquement raison d'être, et aurait l'occasion de soulever le problème de la sérothérapie.

Il semble même qu'il puisse exister des lésions de la gorge simulant la fausse membrane, et recélant le bacille de Lœffler, sans qu'il soit permis pour cela de les considérer comme diphtériques : l'escharre qui se développe sur l'amygdale à la suite de l'amygdalotomie peut parfois en imposer pour une fausse membrane : sur 27 cas de ce genre, pris au hasard, 11 fois Lichtwitz de Bordeaux trouva par la culture le bacille de Lœffler, 2 fois pur, 9 fois associé ; l'état des malades, chez qui avait été décelé le bacille ne différait en rien de celui des autres, tant au point de vue local qu'au point de vue général : jamais l'indication de la sérothérapie ne se posa.

Sérothérapie dans les angines diphtériques membraneuses. — Lorsque dans une angine blanche, l'examen bactériolo-

gique ne révèle uni au streptocoque ou à d'autres microbes que le bacille court, dont le rôle pathogène est fort douteux, l'hésitation au point de vue de l'application du sérum est permise (Sevestre) : l'injection ne serait formellement indiqué qu'en cas de phénomènes laryngés.

En face d'une *angine membraneuse légère à foyers circonscrits, sans phénomènes généraux* ou avec *phénomènes généraux très atténués*, tout en se tenant prêt à faire l'injection, on doit en tout cas la différer jusqu'à connaissance de l'examen bactériologique, qui décidera s'il s'agit d'une angine diphtérique ou exceptionnellement d'une angine membraneuse à streptocoques (Sevestre, Variot, etc.) ; si l'examen bactériologique affirme l'existence du bacille de Lœffler, l'injection peut encore être différée, quand le processus diphtérique est circonscrit, non extensif : la guérison de ces formes est la règle ; une seule injection pratiquée dans ces cas se bornera à hâter le décollement ou l'émiettement de la fausse membrane. Si, dans l'intervalle de l'examen bactériologique, le processus est devenu extensif, il sera fait sans hésitation une injection de 10 - 20 cc. suivant l'âge du malade et le degré de l'extension. Ordinairement, après la première injection il ne se développe plus de nouvelles membranes : quelquefois, au 3e jour, si le détachement de la fausse membrane n'est pas effectué, on peut, pour le provoquer, pratiquer une nouvelle injection de 5-10 cc. (Perregaux).

Si les *exsudats pharyngés* s'annoncent d'emblée *multiples ou très extensifs*, sans attendre l'examen bactériologique, l'injection sera pratiquée immédiatement ; elle sera faite sans repit aussi, quand avec les *membranes pharyngées étendues ou même circonscrites,* il existe des *troubles laryngés*, même légers, ou quand, en l'*absence de lésions pharyngées ou nasales*, il existe des *phénomènes de suffocation*, le croup d'emblée étant plus fréquent que la laryngite simple suffocante (Variot). Dans l'indication de la sérothérapie antidiphtérique, les signes cliniques doivent donc presque toujours primer les données de l'examen bactériologique.

Si, dans une angine membraneuse, la recherche bactériologique révèle au moyen des cultures l'*association du bacille de Lœffler et du streptocoque*, les colonies de streptocoques se montrant en fins pointillés entre les colonies de bacilles diphtériques, le sérum sera injecté à doses plus fortes et plus répétées (Perregaux) ; bien que d'après Sevestre, dans la

diphtérie associée au streptocoque, le sérum puisse quelquefois provoquer des symptômes effrayants, ces accidents ne suffisent pas, étant donné leur peu de gravité, à empêcher l'injection dont les effets bienfaisants l'emportent de beaucoup.

Cependant Hutinel, ayant vu après une injection de sérum, la mort se produire au milieu de symptômes rappelant l'infection streptococcique, dans un cas d'angine diphtéroïde, chez un enfant porteur de grosses amygdales, et dans un cas d'angine scarlatineuse à bacille de Lœffler, conseille de ne pas trop se hâter dans les faits de ce genre, à user de la sérothérapie, et d'attendre que l'examen bactériologique ait démontré la présence de bacilles longs et nombreux, les amygdales hypertrophiées recélant habituellement le streptocoque dans leurs cryptes, et l'angine scarlatineuse étant presque toujours à streptocoques purs ou associés.

D'après Martin, tout enfant qui en même temps que la diphtérie, présente des signes de broncho-pneumonie, doit recevoir 20 cc. de sérum antidiphtérique, et, sans attendre l'examen bactériologique 10 cc. de sérum antistreptococcique, la broncho-pneumonie dans la diphtérie étant presque toujours de nature streptococcique ; Martin attribue la guérison, dans un cas de broncho-pneumonie diphtérique, au sérum antistreptococcique. On a tenté récemment de conférer à un même sérum des pouvoirs antidiphtériques et antistreptococciques : Marmorek a immunisé contre le streptocoque des chevaux vaccinés contre la diphtérie. L'heure n'est pas venue de se faire une opinion sur la valeur dans la diphtérie associée, du sérum antidiphtérique et antistreptococcique, ou sur le rôle d'un sérum réunissant à la fois la vertu antidiphtérique et antistreptococcique : actuellement dans la pratique, on doit, dans la diphtérie, se borner à user du sérum antidiphtérique.

Plusieurs médecins combinent à la sérothérapie des irrigations de la gorge faites deux fois par jour à l'eau boriquée ou à l'eau additionnée de 5 % de liqueur de Labarraque ; en cas de membranes épaisses, chaque lavage pourra être suivi d'un attouchement à la glycérine sublimé au 1/20. Winternitz (1896), conseille de combiner la balnéation au traitement de la diphtérie par le sérum ; elle favoriserait l'élimination des toxines et les échanges organiques : Heubner l'emploierait avec succès.

Sérothérapie dans la diphtérie avec croup. — En *cas de croup,* quelques indications spéciales s'imposent. En présence d'un cas de diphtérie avec tirage et même simplement avec toux rauque, Chaillou recommande d'injecter immédiatement 20 cc. de sérum, puis, 12 heures après, 20 autres centimètres cubes ; si 36 heures après la première injection le tirage a disparu, si la température tend à descendre, il il est inutile de pratiquer une nouvelle injection; si 12 heures après la deuxième injection, le tirage persiste. on injecte de nouveau 10 cc. Perregaux, dans sa thèse, donne la préférence aux inoculations de doses fractionnées et répétées, 5-10 cc. matin et soir.

Sevestre et Méry conseillent de retarder toute intervention opératoire, même en cas de tirage sus et sous sternal accentué, tant que le cœur se contracte bien, tant que le pouls est bon, tant que les lèvres ne blanchissent pas : les accès de dyspnée contrindiquent l'expectation. En surveillant attentivement l'enfant après l'injection, on peut très souvent lui faire traverser les premières heures sans opération : passé ce moment, dans les cas habituels, les membranes sont en voie de décollement et ne se reforment plus : le danger est en partie conjuré.

Quand au moment de l'injection, ou après l'injection, existent des signes appelant une intervention opératoire urgente, le choix s'offre entre la trachéotomie et le tubage : tubés ou trachéotomisés, les enfants doivent recevoir en moyenne 40 cc. de sérum dans les deux premiers jours ; pour les poupons âgés de moins de 18 mois, on inocule en une seule fois autant de grammes de sérum que l'enfant a de mois (Chaillou). Les injections peuvent être faites en une seule fois chaque jour ou à dose fractionnées matin et soir.

Quand, chez les tubés ou les trachéotomisés l'examen bactériologiqua démontre avec le bacille de Lœffler d'abondantes colonies de streptocoques, Martin recommande, pour éviter la broncho-pneumonie secondaire d'injecter 10 cc. de sérum antistreptococcique ; la mort, après l'opération, est effectivement due, dans la plupart des cas, soit à la bronchite membraneuse, soit surtout à la broncho-pneumonie : mais actuellement, une stricte prophylaxie de la broncho-pneumonie par l'isolement des malades atteints d'infections secondaires, reste encore le moyen le plus sûr d'éviter les complications broncho-pulmonaires.

Avec l'usage du sérum, l'intubation du larynx dans le croup a trouvé de nombreux et chauds partisans : d'après Roux, le tubage doit être, depuis la sérothérapie, la méthode de choix ; d'ailleurs, pour les cas traités par le sérum, les indications du tubage, d'après nombre de cliniciens, se confondent avec celles de la trachéotomie (Sevestre et Méry, Chaillou, etc....) : il n'est pas dans les limites de ce rapport de discuter les mérites respectifs de l'intubation ou de la trachéotomie.

Pratiquement, d'après Chaillou, il n'existe pas de signes qui puissent faire prévoir qu'un croup guérira par la trachéotomie, alors que le tubage aurait été insuffisant. En tout cas, pour Sevestre et Méry, le tubage doit être réservé aux croups traités par le sérum : il est, dans ces cas, un palliatif qui permet d'attendre la chute de la membrane, et depuis la sérothérapie il peut être pratiqué à la dernière extrémité, lorsque l'attente est impossible ; l'état de mort apparente même, qui pour Variot est une indication de la trachéotomie, ne serait pas, d'après Chaillou, une contrindication au tubage. Avant de se décider à la trachéotomie, le tubage, d'après Sevestre, doit généralement être tenté. Pour Chaillou, dans la majorité des cas où le tubage a échoué, la trachéotomie a été insuffisante : cette opinion serait trop absolue, si l'on s'en rapporte à la statistique de Variot, où, sur 48 trachéotomisés secondairement au tubage, il y eut 8 guérisons.

Lorsque le tubage est pratiqué dans les 24 heures qui suivent l'injection de sérum, le tube peut souvent être enlevé au bout de un jour ou deux ; sur 231 tubés du service de Variot, le tube fut laissé 3 jours en moyenne ; il doit être ôté dès que la température est redevenue normale et que l'expectoration a diminué ; il doit être supprimé aussi quand la courbe thermique indique une infection secondaire (Chaillou).

Les complications pulmonaires ne seraient pas plus fréquentes après le tubage qu'après la trachéotomie (Perregaux).

Dans les cas de croup traités par le sérum et la trachéotomie, le détachement des fausses membranes permet ordinairement d'enlever la canule au bout de 4 à 5 jours, exceptionnellement au bout de 5 à 6 jours ; 2 ou 3 jours suffisent ordinairement pour la guérison de la plaie trachéale (Sevestre et Méry).

Bien que pour beaucoup de médecins d'hôpitaux d'en-

fants, la trachéotomie, depuis l'application du sérum soit considérée comme une opération d'exception, il est des cas cependant bien déterminés où elle s'impose; tandis que l'intubation peut rester ou peut devenir en ville ou dans les hôpitaux le procédé de choix, elle est impossible à appliquer à la campagne ou dans les milieux où l'enfant ne peut être soumis à une surveillance continue et exercée. La trachéotomie est indiquée lorsqu'on ne peut placer ni un tube long, ni un tube court, ni un tube de l'âge au-dessous ; elle est indiquée lorsque l'intubation n'amène pas de soulagement, lorsque les essais de tubage s'accompagnent d'expulsion réitérée du tube, ou d'asphyxie à chaque tentative ; elle est indiquée enfin lorsque le croup s'accompagne de spasmes du larynx à répétition ou d'œdème de la glotte (Variot, Bensaude et Rist, etc...) ; elle est préférable chez les enfants affaiblis par la dyspnée ou par un long tirage, parce qu'elle permet aux quintes de toux d'expulser plus facilement les membranes par la canule (Perregaux) ; elle est formellement indiquée chaque fois que le croup a dépassé le larynx, et qu'il y a rejet de fausses membranes ramifiées (Martin, Variot) ; elle est indiquée aussi lorsque le croup s'accompagne de l'expulsion de muco-pus à flots, indiquant une trachéite ou une bronchite associée (Variot).

De son côté, l'intubation est contrindiquée dans la diphtérie toxique où la mort survient bien plus par empoisonnement que par dyspnée, dans la broncho-pneumonie étendue et dans la bronchite membraneuse (Chaillou).

VIII

Des injections préventives de sérum antidiphtérique.

Le sérum antidiphtérique possède incontestablement des propriétés curatives supérieures à celles d'aucun autre mode de traitement ; peut-il être aussi et doit-il devenir un agent de préservation vis-à-vis la diphtérie ?

Pratiquement, le problème n'est pas actuellement de savoir si le sérum antidiphtérique est un vaccin à employer contre la diphtérie, comme le vaccin de génisse contre la variole, mais seulement, si dans un milieu infecté par la

diphtérie, le sérum doit être adjoint aux mesures prophylactiques en usage pour prémunir les personnes indemnes.

Il est évident que, dans la préservation de la diphtérie, le rôle primordial demeure toujours à l'isolement hâtif des malades, chez lesquels le diagnostic clinique éclairé par le diagnostic bactériologique, découvre la diphtérie : ainsi, tandis que chez les personnes en contact avec des diphtériques non isolés, Hallock Park et Beebe trouvaient 50 fois % le bacille diphtérique dans la gorge, ils ne le décelaient que 10 fois sur 100 chez les personnes de la famille, lorsque les enfants malades avaient été éloignés. L'isolement des diphtériques et la désinfection de la gorge doivent être continués même durant la convalescence : sur 605 convalescents, Hallock Park et Beebe décelaient le bacille de Lœffler au bout de 4 jours dans la moitié des cas, au bout de 7 jours dans 176 cas, ... au bout de 37 jours dans 4 cas; Sevestre et Méry, Tobiesen, Koplik, l'ont trouvé au bout de un mois, Abel au bout de 60 jours.

Il est bien avéré d'autre part que les personnes en contact avec les diphtériques ou les convalescents, même lorsqu'elles recèlent le bacille de Lœffler dans leur pharynx, sont bien loin d'être toutes exposées à contracter la diphtérie, bien qu'elles soient susceptibles peut-être de la disséminer; il existe un état réfractaire incontestable chez nombre d'individus vis à vis la diphtérie. Wassermann pense que cet état réfractaire naturel tient à une action antitoxique du sérum, qui d'après ses recherches peut dans ces cas à la dose de 1 cc., neutraliser la quantité de poison diphtérique 10 fois mortelle pour le cobaye; il a trouvé cet état antitoxique 7 fois sur 8 chez des personnes âgées de plus de 40 ans, 10 fois sur 14 chez des personnes de 20 à 40 ans, et 5 fois sur 10 chez les enfants. D'autre part, Fischl (1895) a constaté que le sang des nouveau-nés possèdent fréquemment un pouvoir antitoxique, sans pour cela être bactéricide vis à vis le bacille de Lœffler; injecté dans le péritoine, même après chauffage à 55°, il est curatif contre la diphtérie inoculée au lapin : sur 83 nouveaunés, 68 possédaient un sang antitoxique, soit 83 %.

Pour apprécier exactement la part de l'action préservatrice du sérum, il serait utile de posséder de nombreux relevés indiquant dans quelles proportions, en dehors de l'usage du sérum, la diphtérie frappe les individus vivant en milieu contaminé : on peut d'ailleurs supposer à juste titre, que le

nombre des contagionnés varie avec les milieux, la gravité de l'épidémie, la quantité et la densité des malades, les mesures prophylactiques employées, etc..... Il est utile aussi de se souvenir que d'une façon générale, l'immunisation expérimentale produite par le sérum, remarquable par la rapidité de son apparition, est essentiellement passagère, tout en étant proportionnelle à la quantité de sérum introduite et à la puissance de son pouvoir actif : expérimentalement aussi, le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique est inférieur à son pouvoir curatif. D'ailleurs, chez les diphtériques guéris après sérothérapie, la récidive est possible dans des délais assez proches de l'application du sérum, au bout de 25 jours (Perregaux), de 28 et de 40 jours (Gœbel), ce qui permet de prévoir que l'action prophylactique du sérum n'est que relative et passagère.

Le pouvoir préservatif du sérum dépendrait, d'après certains auteurs, de la dose employée : au début, Behring et Ehrlich recommandaient, pour les injections prémunisatrices, de s'en tenir au 1/10 de la dose thérapeutique, Behring conseille actuellement le 1/4 de la dose thérapeutique : l'effet préservatif plus sûr pourrait se prolonger ainsi 10 semaines ; petit à petit, d'ailleurs, l'antitoxine finit par s'éliminer par les sécrétions.

Afin de mieux juger par les chiffres de la valeur préservatrice du sérum antidiphtérique, il faudrait pouvoir placer parallèlement le nombre des contagionnés après sérum, et des contagionnés sans sérum, dans un même milieu et dans une même épidémie : jusqu'à présent, ce parallèle ne peut guère être fait, et l'on doit se borner à l'examen des statistiques isolées.

Sur 128 personnes en contact avec des diphtériques et inoculées préventivement, Roux n'observa pas un cas de diptérie ; Peck, durant une épidémie de diphtérie dans un asile d'enfants à New-York, injecta prophylactiquement 500 enfants, chez lesquels pas un cas de diphtérie ne se produisit ; Beumer, sur 14 injections préservatrices, n'eut pas de diphtéries ; Aronson en constata 2 sur 130 cas d'injections ; Schuler 1 sur 53 ; Hager, 3 sur 35 ; Hilbert, 7 sur 64 ; Baginsky, 8 sur 72, etc. ; d'après ces auteurs, les diphtéries observées dans ces conditions étaient bénignes. Mais en présence de toutes ces statistiques très diverses, il est fort difficile de décider quelle part il faut faire à l'action préservatrice du sérum,

aux mesures générales de prophylaxie, qu'il n'est pas permis de reléguer, et qui, d'ailleurs, entrent de plus en plus dans les mœurs.

Gillet, qui a recherché la date de l'apparition de la maladie, lorsqu'elle se produisait après l'injection préservatrice, trouve que 11 fois elle se déclara le jour même de l'inoculation, qui ne pouvait, dans ces conditions, empêcher la diphtérie ; 12 fois elle se montra du deuxième au troisième jour après l'injection, 8 fois du quatrième au sixième, 2 fois du septième au dixième, 7 fois du onzième au trentième, 3 fois après le trentième. Aussi les partisans de l'inoculation prémunisatrice, en face de l'éveil plus ou moins tardif de la diphtérie ou d'une contagion possible chez les personnes injectées prophylactiquement, conseillent-ils de renouveler la dose préservatrice au bout de quelques semaines.

Bien que quelques chiffres soient en faveur de l'action préservatrice du sérum, l'opinion manquant de termes précis de comparaison, demeure en suspens en face des statistiques moins favorables. La question des injections préventives ne doit pas être considérée comme résolue : récemment encore, Krasnobaeff rapportait qu'après 344 injections préventives faites dans les hôpitaux d'enfants en Russie, on observa 7 cas de diphtérie avec 3 cas de mort, soit une mortalité de 2,03 %; la mortalité par diphtérie dans les mêmes hôpitaux fut à peu près la même, 2,71 %, chez les enfants non injectés préventivement.

L'action préventive du sérum, bien que très probable, n'étant pas formellement démontrée chez l'homme, cette action étant en tout cas passagère, il demeure actuellement parfaitement légitime de s'abstenir, le cas échéant, de l'emploi des injections préservatrices. Alors qu'en face d'une diphtérie authentique il est une faute en certaines conditions de ne pas solliciter les effets curatifs spécifiques du sérum, il est téméraire en vue d'une diphtérie éventuelle, de soumettre dans le but d'une préservation hypothétique, un organisme sain aux effets d'un sérum étranger chargé de principes dont la formule chimique, comme l'action intime sur les cellules, demeurent entourées d'obscurités, de l'exposer aux accidents possibles de la sérothérapie, si rares, si minimes fussent-ils : le cas de mort subite survenu récemment chez l'enfant d'un médecin de Berlin à la suite d'une injection prophylactique, impose d'ailleurs la prudence. Tout au

plus, en présence de l'inefficacité ou de l'insuffisance des mesures hygiéniques et prophylactiques habituelles rigoureusement appliquées, la sérothérapie préventive trouverait-elle son indication dans une épidémie de diphtérie tenace, rebelle, meurtrière.

DE L'APPLICATION DU SÉRUM ANTITÉTANIQUE

AU TRAITEMENT DU TÉTANOS

L'hypothèse de la nature infectieuse du tétanos soupçonnée depuis longtemps, cliniquement démontrée, faisait un grand pas en 1884 par la découverte d'un bacille spécial rencontré exclusivement dans le tétanos par Nicolaïer : la même année Carl et Rattone reproduisaient la maladie chez le lapin par l'inoculation de matières virulentes ; Guelpa (1888) annonçait que l'agent infectieux est localisé dans la plaie, et que la contracture est le résultat de l'action d'un poison sécrété par le bacille ; c'est à Kitasato surtout (1889) que revient le mérite d'avoir établi la spécificité du bacille de Nicolaïer, en l'isolant et en le cultivant à l'état de pureté. En France, les travaux de Maljean, Peugnéez, de Sanchez Toledo et Veillon, et surtout ceux de Vaillard et Vincent achèvent d'élucider les propriétés biologiques du bacille tétanique. C'est Vaillard en particulier qui établit sur des bases expérimentales irréfutables le rôle des associations microbiennes dans le tétanos ; le bacille tétanique en culture pure, lavée de toxines, reste après inoculation, sans action, à moins qu'il ne soit injecté à dose absolument massive : pour obtenir le tétanos il suffit, afin d'entraver la phagocytose, d'inoculer, en même temps qu'une petite dose de bacilles tétaniques, des microbes indifférents tels que le m. prodigiosus, ou simplement de l'acide lactide, un des produits de sécrétion du prodigiosus ; ou bien encore, il suffit de laisser béante à découvert, la plaie infectée de bacilles tétaniques purs, de façon à faciliter la contanimation par les germes étrangers : ces faits éclairent singulièrement l'étiologie du tétanos et expliquent les effets si bien connus des plaies contuses, anfractueuses, souillées par la terre réceptacle fréquent du bacille tétanique, réceptacle constant de microbes favorisants divers, pathogènes, saprogènes ou indifférents.

Dans le développement du tétanos la genèse des accidents ressortit à l'action du poison sécrété dans la plaie par le bacille et répandu dans l'organisme.

Le poison tétanique. Ce poison prévu ou cherché par Nicolaïer, Flugge, Rosenbach, Nocard, Brieger, Fraenkel, Kitasato, Tizzoni et Cattani, Knud Faber a été particulièrement étudié par Vaillard et Vincent (1891). Le poison tétanique, un des plus puissants connus, agit chez les animaux réceptifs à dose minime : le bouillon de culture, vieux de 18 à 20 jours, inoculé sous la peau, tue la souris à la dose de 1/100.000 de centimètre cube; à la dose de 1/500 à 1/800 de centimètre cube, il tue le cobaye en 50-60 heures; à la dose de 1/1000 de centimètre cube il tue le cobaye en 3 jours (1891); le pouvoir toxique a pu même être dépassé : 1/1.000.000 de centimètre cube de culture filtrée peut être mortel pour la souris, 1/5000 pour le cobaye; 2 gouttes peuvent tuer un cheval vigoureux (Vaillard, 1895).

D'après les calculs de Vaillard un centimètre cube de bouillon après évaporation dans le vide laisse 0 gr. 04 de résidu sec; ce résidu calciné perd 0 gr. 025 de son poids; ces 0,025 représentent les matières organiques et contiennent entre autres le poison; la dose moyenne de poison mortelle pour le cobaye, c'est-à-dire 1/1000 de centimètre cube ou 1/1000 de gramme est donc contenue dans 0 gr. 000025.

Considéré d'abord comme une ptomaïne puis comme une toxalbumine, le poison tétanique paraît devoir être regardé plutôt comme de *nature diastasique* (Knud Faber, Vaillard et Vincent, Roux) : il traverse les filtres de porcelaine, se fixe sur les précipités amorphes; il est détruit à 65°; et comme les ferments solubles, demande un certain temps d'incubation avant de produire ses effets.

Il est modifié et atténué par l'acide carbonique, le permanganate de potasse, l'iode.

Le poison tétanique fabriqué dans la plaie est repris par la circulation, et peut être retrouvé en quantité suffisante pour tuer des animaux, dans le sang, dans la sérosité pleurale (Kitasato), dans le foie (Sanchez Toledo et Veillon), dans le rein et les urines (Bruschettini, Brunner).

Mode d'action du poison tétanique. En dépit de minutieuses recherches, le mode d'action du poison tétanique est

encore entouré d'obscurités : malgré la rapidité de diffusion de la toxine, les effets tétaniques sont toujours précédés, quelle que soit la dose injectée, d'une période d'incubation qui ne peut être supprimée ; l'amputation de la queue faite chez le rat 40 minutes après l'inoculation du poison dans cet organe, n'empêche pas l'animal de mourir tétanique au bout de 16-20 heures ; l'incubation est raccourcie pour les doses fortes, allongée pour les doses moindres.

Primitivement on attribua au poison tétanique ou à ses dérivés une action directe sur les cellules multipolaires des cornes antérieures de la moelle dont il augmenterait le pouvoir excito-moteur. Knud Faber admettait une détermination du poison sur les plaques motrices. Pour d'autres (Autokratow, 1892), le poison agit spécialement sur les nerfs sensitifs et par leur irritation détermine par la voie des racines postérieures une excitation morbide des cellules motrices. Courmont et Doyon croient que le poison tétanisant est fabriqué aux dépens de l'organisme sous l'influence de l'action fermentative de la toxine tétanique : une fraction de goutte de culture ne contient pas la dose de toxine suffisante pour tétaniser le cobaye, mais la quantité de ferment nécessaire pour engendrer le poison dans le corps de l'animal ; ainsi s'explique la constance de la période d'incubation après l'injection de culture filtrée ; ainsi s'explique aussi dans le sang de l'animal tétanique la présence d'une substance à effets tétanisants *immédiats* qu'on ne retrouve pas dans les produits du bacille de Nicolaïer, et qui par ses propriétés est comparable à la strychnine ; d'après Courmont et Doyon, le poison agit sur les extrémités périphériques des nerfs sensibles dont il augmente l'excitabilité. Cette séduisante hypothèse basée sur une minutieuse expérimentation a été contredite par Uschinsky et Brunner (1894), qui continuent à croire à l'action du poison sur les centres nerveux médullaires.

L'action du poison tétanique sur le système nerveux a été considérée longtemps comme d'ordre purement dynamique ; Achard, à l'autopsie d'animaux morts du tétanos, ne parvint à déceler aucune lésion du système nerveux central ou périphérique.

Tout récemment cependant, Marinesco annonçait avoir trouvé à l'examen de la moelle de trois cobayes inoculés avec la toxine tétanique, des lésions des cellules des cornes antérieures et postérieures.

I

Vaccination et immunisation expérimentale antitétanique. Sérum antitétanique.

Recherches sur la vaccination contre le tétanos. — Dans le principe, Behring et Kitasato procuraient l'immunité au lapin contre le tétanos par l'injection de bouillon de culture filtré de bacilles tétaniques, suivie d'une injection de trichlorure d'iode (1890) ; ils préférèrent ensuite l'injection d'un mélange de cultures et de doses progressivement décroissantes de trichlorure d'iode ; par ce procédé furent immunisés des lapins, des brebis, des chevaux (Behring et Wernicke).

Plus tard Brieger, Wassermann et Kitasato se fondant sur ce fait que les cultures du bacille tétanique sur l'extrait de thymus est très peu toxique, et que le mélange de culture filtrée de bacilles tétaniques avec l'extrait de thymus détruit peu à peu la toxicité de la culture, inventèrent un procédé de vaccination basée sur l'inoculation de doses progressivement croissantes de cultures sans spores, mêlées à du bouillon de thymus.

Vaillard (1891) arriva à produire l'immunité par l'inoculation dans le tissu conjonctif de doses progressives de cultures additionnées d'acide lactique ; il la détermina encore par l'injection de doses progressives de cultures filtrées à toxicité entière. Il appliqua aussi (1890) le procédé plus sûr de vaccination qui consiste à utiliser les propriétés vaccinantes des cultures filtrées et chauffées : il introduisait successivement dans le sang des animaux des doses massives de cultures filtrées, soumises à des températures progressivement décroissantes (60°, 55°, 50°), puis ensuite des quantités graduellement croissantes de culture filtrée à toxicité entière, destinées à renforcer l'état réfractaire ; des lapins vaccinés par ce procédé en décembre 1890 possédaient encore leur immunité en avril 1892 ; chez les cobayes l'immunité persista un an au moins.

Au congrès de Londres, Roux (1891) indiquait, pour conférer l'immunité, une méthode expéditive dérivée de la méthode primitive de Behring, applicable à la diphtérie comme au tétanos, et basée sur l'atténuation du poison tétanique par l'iode; 0 cc., 5 d'une culture filtrée dont 1/6.000 de cc. tue le cobaye, additionnés d'un volume égal d'eau iodée au 1/500, sont incapables de déterminer des symptômes tétaniques chez le cobaye ; après 3 inoculations de ce genre, à doses progressives, un lapin possède l'état réfractaire, que l'on renforce par l'injection de doses croissantes de culture filtrée pure (5-10-15-20-30-40 cc.). Par ce procédé l'animal acquiert l'immunité vis-à-vis l'inoculation de spores additionnées d'acide lactique, épreuve des plus sévères ; des lapins ainsi immunisés peuvent recevoir impunément en une seule fois 100 cc. d'une culture filtrée dont 0 cc., 00025 suffisent à tuer une souris. La méthode réussit chez le cheval et la vache (Roux et Vaillard, Nocard).

Recherches sur les humeurs et le sérum des animaux immunisés contre le tétanos. — La conséquence immédiate des recherches sur les vaccinations contre le tétanos, fut l'étude parallèle des propriétés des humeurs et en particulier du sérum chez les animaux réfractaires contre le tétanos. Les premiers, dès 1888, Richet et Héricourt avaient déjà attribué au sang des animaux rendus réfractaires contre une septicémie spéciale un pouvoir préventif; plusieurs fois ils étaient revenus sur la question; et en juin 1890 Bouchard et Charrin exposaient l'action du sang et *spécialement du sérum* des animaux rendus réfractaires par vaccination à l'infection pyocyanique, sur l'évolution de l'infection.

En décembre 1890, Behring et Kitasato annoncent que le sang d'un lapin réfractaire au tétanos est capable de détruire les toxines tétaniques; cette *propriété antitoxique* existe dans le sang extrait des vaisseaux, et dans le sérum débarrassé de toute cellule; elle persiste après l'inoculation du sang ou du sérum à d'autres animaux, et permet ainsi un traitement de la maladie; elle fait défaut dans le sang des animaux non réfractaires. Puis Behring revient de nouveau sur la question ; il est possible de guérir des souris tétaniques par transfusion dans le péritoine de sang de lapin réfractaire.

Tizzoni et Cattani (1891) et Vaillard (1891) confirment les recherches de Behring et Kitasato ; Vaillard montre que le

sérum antitoxique de lapin vacciné contre le tétanos est immunisant; mais l'immunité qui succède à l'injection de sérum est passagère. Le sérum de la poule, animal naturellement réfractaire au tétanos, n'est pas antitoxique; il le devient après l'introduction dans le corps de la poule de fortes doses de poison tétanique.

Les premiers essais de sérothérapie antitétanique sont faits chez l'homme, par Kitasato en Allemagne, Tizzoni et Cattani en Italie, Renon à Paris (1891-1892); ils sont peu probants.

Kitasato (août 1892) d'ailleurs, dans un nouveau travail, montre que le sérum antitoxique n'a de chance d'être efficace que s'il possède une grande activité, si le tétanos a une marche lente et si l'injection est pratiquée dès l'apparition des premiers phénomènes tétaniques.

Behring (1892, *Das Tetanusheilserum*) rapporte des expériences nouvelles faites sur la guérison de moutons, d'un cheval et d'un homme par le sérum antitétanique; l'homme reçut 250 grammes de sérum, mais, d'après l'opinion de l'observateur, il était atteint d'un tétanos moyen, et eût guéri probablement avec les traitements ordinaires.

Roux et Vaillard (1893) font, sur la préparation du sérum antitétanique et sur ses propriétés, une série de recherches qui contribuent à fixer les limites encore peu précises du pouvoir curatif et préventif de ce sérum.

Dès ce moment, la sérothérapie du tétanos entre définitivement dans la voie des études pratiques; dès 1892, d'ailleurs, Vaillard et Roux, avec l'aide de Nocard, immunisaient un cheval qui pouvait fournir du sérum thérapeutique en abondance.

Immunisation du cheval destiné à fournir le sérum antitétanique; propriétés générales de ce sérum. — La méthode d'immunisation du cheval employée par Roux et Vaillard est celle des injections progressives de toxine et d'eau iodée. Une fois l'immunisation obtenue, Behring, pour exalter le pouvoir antitoxique du sérum, injecte en une seule fois 100 cc. d'une culture complète non débarrassée de bacilles; chaque injection massive de toxine chez le cheval immunisé amène une diminution momentanée du pouvoir antitoxique du sérum; ce pouvoir peut même disparaître momentanément, le sang devenant quelquefois toxique; puis, au

bout de quelques jours, le pouvoir antitoxique reparaît pour dépasser le taux ancien.

D'après Roux et Vaillard, au moyen d'injections massives de toxine faites à la dose de 200-300 cc. pour un cheval, et espacées de 10 jours, on renforce continuellement le pouvoir antitoxique du sérum ; 10 jours après l'injection, on peut pratiquer la saignée dans le but de recueillir le sérum.

L'immunité persiste longtemps après que l'on a cessé les injections vaccinantes ; des lapins immunisés depuis deux ans résistent à des doses de poison tétanique mortelles pour le lapin neuf ; mais le pouvoir antitoxique du sang décroît dès que l'on suspend les injections de toxine (Roux et Vaillard).

Le sérum des animaux immunisés jouit, dans certaines proportions, de la propriété d'empêcher l'action de la toxine, ce qui lui a valu le terme d'antitoxique. Le mélange *in vitro* à parties égales de sérum de vaccinés et de toxine, inoculé à un cobaye, demeure sans effet ; Roux et Vaillard, en 1893, possédaient un cheval dont le sérum à la dose d'une partie, rendait inoffensives *in vitro* 30 parties de toxine ; plus récemment (1895), Vaillard faisait allusion à un sérum capable, pour un volume, de rendre inoffensifs 1.000 volumes de toxine très active. L'injection du sérum antitoxique permet à un animal sain de supporter l'inoculation d'une dose mortelle de toxine faite une heure ou quelques heures après ; une dose minime de sérum donnée n'est préventive que pour une dose déterminée de toxine ; en augmentant le volume du sérum injecté, on peut rendre les animaux insensibles à l'inoculation de doses massives de toxine tétanique.

Le sérum des immunisés est donc capable de conférer l'immunité ; cette immunité est acquise immédiatement après l'introduction du sérum ; 35 minutes après l'injection de 4 cc. de sérum chez le cobaye, le sang est antitoxique *in vitro*, à la dose de 15 parties de sang pour une de toxine ; au bout de une heure, 5 volumes de sang neutralisent un volume de toxine ; l'immunité ainsi conférée est proportionnelle à la quantité de sérum injectée, mais elle n'est pas durable et disparaît généralement après un délai de 50 jours (Roux et Vaillard) ; elle est inférieure à l'immunité résultant de la vaccination par microbes ou par toxines atténuées.

Mesure de l'activité du sérum antitétanique. — Pour mesurer l'activité d'un sérum antitétanique on emploie en

France la notation primitive de Behring ; cette activité est calculée d'après la quantité du sérum nécessaire pour immuniser un gramme de souris ; un sérum actif au millionième équivaut à un sérum dont 1 cc. suffit à immuniser 1000 kgr. de souris ; une souris de 20 gr. sera donc rendue réfractaire par une injection et 2/100.000 de cent. cube de sérum. Les souris inoculées par le sérum sont toujours éprouvées 10 ou 12 heures après l'inoculation avec une même dose de toxine. La quantité de sérum immunisant pour une dose fixée de poison est en effet impuissante pour une dose plus forte ; la la puissance de la toxine d'épreuve doit donc être bien connue.

Le pouvoir antitoxique peut se mesurer aussi *in vitro* d'après la quantité de sérum nécessaire pour rendre inoffensif un volume donné de toxine d'activité connue.

Mode d'action du sérum antitétanique. — Le principe actif du sérum des immunisés, l'antitoxine, appartient probablement chimiquement au groupe des diastases ; son origine a été longtemps discutée ; elle manquerait dans le caillot sanguin (Behring) alors qu'elle existe surtout dans le sérum ; elle se trouve aussi dans l'humeur aqueuse, le lait, l'urine des immunisés. Il est difficile de décider si les organes, que l'on ne peut guère laver complètement du sang qu'ils renferment, la récèlent dans leurs éléments anatomiques ; d'après Botkin les leucocytes puisés dans un foyer de suppuration chez un animal immunisé, posséderaient des propriétés antitoxiques. Considérée quelque temps comme une modification de la toxine, l'antitoxine, d'après une notion due surtout à Bouchard, suivant laquelle les substances antitoxiques et bactéricides sont produites par l'organisme, fut regardée plutôt ensuite comme un produit de défense fabriqué par les cellules excitées par la toxine et acquérant par ce fait de nouvelles propriétés. Des saignées très abondantes ne diminuent pas l'activité antitoxique du sérum, ce qui semble prouver que la source de l'antitoxine existe en abondance dans l'organisme.

Le sang de la poule, naturellement réfractaire au tétanos, ne devient antitoxique qu'après injection du poison tétanique dans le péritoine de l'animal. Le sang de lapins vaccinés contre le tétanos par l'inoculation des spores tétaniques lavées et débarrassées de toxine, ne possède pas de propriétés antitoxiques appréciables (Vaillard). La propriété antitoxique

du sérum semble donc bien résulter de l'action sur l'organisme de la toxine tétanique ; elle n'est pas nécessairement fonction de l'immunité, puisqu'elle peut manquer chez des animaux naturellement réfractaires, ou chez des animaux vaccinés autrement que par les toxines, de même qu'elle peut exister chez des animaux morts du tétanos ; cette propriété est d'autant plus marquée que la quantité injectée est plus grande ; l'injection répétée de poison est nécessaire pour la maintenir.

Primitivement l'action du sérum des immunisés sur la toxine tétanique était réduite à une simple action chimique (Behring) ; par le mécanisme de la saturation, du dédoublement, ou de la combinaison, la toxine était supprimée par l'antitoxine ; la théorie était difficile à vérifier exactement ; en dehors de leur action sur les animaux il n'existe aucun moyen de déceler la toxine et l'antitoxine ou de les sépaaer dans le mélange ; de plus leurs propriétés fort semblables sont modifiées par les mêmes agents physiques et chimiques (Roux et Vaillard). Cette hypothèse appuyée uniquement sur des preuves d'ordre expérimental, admise à peu près au début par Roux et Vaillard, a été abandonnée au congrès de Budapesth par Roux ; dans le mélange soi-disant neutre de sérum et de toxine, la toxine et le sérum en réalité conservent leurs propriétés ; l'injection du mélange ne reste sans effets que s'il s'agit d'animaux neufs ; chez des animaux qui ont été préalablemeut inoculés avec des microbes pathogènes, des microbes indifférents, ou avec leurs produits, l'inoculation du mélange de sérum et de toxine tétanique amène la mort par tétanos ; la toxine n'avait donc pas été détruite par le sérum. Suivant une conception plusieurs fois formulée par Bouchard d'après laquelle les substances antitoxiques agissent sur l'organisme autant et même plus que sur les microbes et leurs sécrétions, on admet que le sérum antitoxique inoculé chez des animaux neufs avant la toxine ou en même temps qu'elle, exerce sur les cellules une stimulation qui accroît leur énergie et les rend capables de résister à l'action du poison tétanique.

Le sérum des immunisés ne se borne pas à être antitoxique et ne vaccine pas seulement les animaux auxquels on l'inocule contre l'action de la toxine ; en injection préalable, il peut les préserver aussi contre le virus lui-même. Cependant d'après les expériences de Vaillard, le

sérum des immunisés n'est pas bactéricide et ce n'est pas au moyen de son influence directe sur les bacilles tétaniques qu'il empêche leur action : le bacille tétanique cultivé sur sérum des réfractaires végète et élabore sa toxine aussi bien que dans le sérum d'un animal réceptif ; et si par des artifices employés par Vaillard on met la culture à l'abri des phagocytes sans la soustraire aux humeurs, on peut la cultiver dans les tissus vivants d'un animal immunisé. Dans sa protection contre le bacille tétanique c'est donc, non pas sur le bacille , mais bien encore sur l'organisme et ses cellules qu'agit le sérum immunisateur ; d'après les expériences de Vaillard, sous l'influence du sérum antitétanique les phagocytes deviennent capables de remplir leur rôle de défense vis-à-vis le bacille et ses spores.

II

Du sérum antitétanique dans le tétanos expérimental.

L'étude de l'action curative ou préventive du sérum des immunisés dans le tétanos expérimental fournit des notions précises qui permettent d'interpréter les résultats obtenus dans la sérothérapie antitétanique chez l'homme, indiquent dans quel sens l'espoir en sa valeur est réalisable et légitime, marquent les limites de son pouvoir.

Valeur curative du sérum antitétanique dans le tétanos confirmé expérimental. — Roux et Vaillard, de leurs expériences sur 126 animaux, souris, cobayes, lapins, moutons, concluent qu'il est très difficile d'obtenir la guérison du tétanos chez l'animal, lorsque le traitement sérothérapique est institué après le début des accidents tétaniques ; quel qu'ait été le mode d'infection, inoculation de spores tétaniques avec acide lactique, inoculation de spores associées à des microbes favorisants, d'échardes de bois imprégnées de spores chauffées à 80°, de terre virulente, quelle qu'ait été la voie d'inoculation, sous-cutanée ou intra-musculaire. Bien que le sérum très actif fût injecté à forte dose dans le péritoine, la mort se produisit aussi bien chez les animaux traités (10 fois sur 83 ou 12 %) que chez les animaux témoins (4 fois sur 43 ou 9 %). Quelques minutes après l'introduction

du sérum curatif dans le péritoine des animaux tétaniques, le sang est antitoxique et capable d'immuniser d'autres animaux ; et cependant la maladie poursuit son cours.

D'après Nocard (1895) et Beck, l'intervention sérothérapique devient inutile dès qu'apparaissent les signes annonçant l'intoxication réalisée, et dès le début des phénomènes tétaniques ; elle reste inefficace, même quand aux injections de sérum on joint l'éradication du foyer ou l'amputation du membre infecté, source primitive du poison. Nocard inocule chez des moutons à l'extrémité de la queue, des échardes de bois imprégnées de spores tétaniques ; à la première manifestation du tétanos, il sectionne la queue, et pratique des injections de sérum, répétées toutes les deux heures à la dose de 10, 15, 20 cent. cubes : la mort arrive néanmoins aussi vite que chez les témoins.

Des doses très fortes de sérum sont absolument impuissantes vis-à-vis le tétanos expérimental à marche rapide ; dans les cas moins graves, il paraît quelquefois prolonger la vie surtout si l'on pratique en même temps l'ablation du foyer ; mais encore les rechutes sont-elles possibles (Vaillard).

D'ailleurs, le pronostic du tétanos expérimental varie, abstraction faite du traitement, avec la rapidité de l'évolution ; il dépend en particulier de la durée de l'incubation : des cobayes inoculés avec des éclats de bois volumineux chargés de spores, deviennent tétaniques au bout de 16-18 heures et la mort est la règle ; des cobayes inoculés avec des échardes fines deviennent tétaniques au bout de 5-7 jours et la guérison est presque constante. La période d'incubation dépend non seulement de la virulence, mais encore de la quantité des spores inoculées (Beck).

L'impuissance du sérum antitoxique à guérir ou à enrayer le tétanos déclaré se comprend, si l'on songe que l'apparition des premiers symptômes indique une intoxication déjà complète et surtout une action spéciale élective du poison sur certaines parties du système nerveux ; sous l'influence de leur imprégnation par le poison tétanique, les éléments nerveux atteints subissent dans leur irritabilité des modifications qui réalisent un syndrome morbide à évolution propre ; cette évolution peut persister même après la disparition du poison tétanique, comme le fait se produit dans certains cas de tétanos chronique.

Aussi le sérum antitoxique capable de protéger l'orga-

nisme contre l'action de la toxine, reste-t-il sans influence sur le processus pathologique déterminé par cette toxine antérieurement à l'introduction du sérum ; suivant la comparaison de Sahli, le sérum antitétanique ne peut pas plus réparer les lésions fonctionnelles et peut-être anatomique réalisés par le poison que l'eau qui éteint le feu ne peut réédifier ce qui est brûlé.

Comme le fait observer Nocard, le sérum antitétanique est curatif, aussi bien que le sérum antidiphtérique ; la différence d'action thérapeutique des deux sérums provient du moment de l'injection ; le sérum antidiphtérique est appliqué ordinairement peu de temps après l'apparition de la fausse membrane, témoin du début de l'infection et de l'intoxication diphtérique ; employé trop tardivement, le sérum antidiphtérique reste aussi sans action ; le sérum antitétanique, au contraire, est appliqué après l'apparition des contractures: il arrive dans l'organisme à l'apogée de l'intoxication, à une période qui dans la diphtérie expérimentale correspond à la phase d'hypothermie.

Si le sérum antitoxique ne peut rien ou presque rien vis-à-vis le tétanos arrivé à la période des contractures, il peut, dans certaines conditions, être curatif à la période qui précède les contractures.

Valeur curative du sérum antitétanique à la période prététanique du tétanos expérimental. — Il a déjà été dit que le sérum injecté une heure avant la toxine empêche l'action de celle-ci, mais si le poison et le sérum sont injectés en même temps en des régions différentes il se produit toujours au point inoculé avec la toxine un tétanos limité, habituellement curable ; 2 cc. de sérum actif au 1/1.000.000 inoculé dans le flanc n'empêchent pas 1/150 cc. de culture filtrée toxique inoculé dans la patte, de produire au bout de 30 heures la rigidité de cette patte.

Mais au point de vue de l'étude expérimentale de l'action curative du sérum à la période prététanique, l'infection par la toxine seule constitue un procédé trop artificiel qui ne répond pas au mode de l'infection habituelle ; il est préférable de recourir à l'infection expérimentale par le bacille, qui réalise mieux le type de l'infection spontanée, avec son incubation indéterminée, son intoxication continue par un poison qui, à des quantités inconnues, commence à agir à un moment ignoré.

Roux et Vaillard ayant étudié l'influence du sérum injecté avant l'apparition des symptômes tétaniques chez des animaux inoculés sous la peau, ou dans les muscles avec des spores chauffées a 80° et additionnées d'acide lactique, avec des spores associées à des microbes favorisants, avec des échardes de bois imprégnées de spores, concluent que, injecté avant l'apparition des symptômes tétaniques, le sérum peut prévenir ces symptômes. Mais la prévention dépend de la quantité de sérum injecté et du temps écoulé entre le moment de l'infection et celui de l'intervention ; elle est d'autant plus sûre que l'injection est plus rapprochée du moment de l'infection et que le sérum inoculé est plus actif ; elle dépend de l'intensité de l'infection tétanique ; elle échoue souvent lorsque les animaux sont inoculés de façon à avoir un tétanos à marche très rapide ; elle réussit dans les cas où les animaux sont préparés pour une infection lente : l'ablation du foyer d'infection, combinée dans ces cas à l'injection de sérum faite à la période prététanique favorise la guérison et empêche le tétanos tardif. La préservation dépend encore de la voie de pénétration du bacille ; elle est complète lorsque l'infection a pour siège le tissu conjonctif, où la destruction du virus par les leucocytes est facile ; elle est moins constante après que l'inoculation du bacille a été faite dans les muscles, où l'action phagocytaire est difficile : en augmentant après l'injection intramusculaire, la quantité de sérum injectée, l'apparition du tétanos peut être simplement retardée pour un temps plus ou moins long.

III

Du sérum antitétanique dans le tétanos humain.

Muni des renseignements fournis par l'expérimentation dans le traitement du tétanos par le sérum antitoxique chez l'animal, on comprend mieux les résultats obtenus dans le tétanos humain.

Le sérum thérapeutique.

Le sérum destiné au traitement du tétanos chez l'homme existe sous forme sèche, sous forme liquide ou sous la forme connue sous le nom d'antitoxine de Tizzoni.

Sérum liquide. Le sérum liquide, d'après ce que montre l'expérimentation, ne peut avoir quelque chance de succès que s'il est très actif et employé à hautes doses; chez l'adulte, Roux et Vaillard conseillent de commencer par faire chaque jour pendant trois jours consécutifs une injection sous-cutanée de 100 cc. ; si l'on est absolument sûr de l'asepsie du sérum, on peut, pour obtenir une action plus rapide, pratiquer l'injection dans le péritoine. L'homme peut supporter des injections de doses considérables, 300-400 cc., sans autres inconvénient qu'un urticaire léger; deux cas d'anurie à la suite d'injection d'antitoxine ont cependant été récemment observés par Duncan Macartney (1896). La question de doses est de la plus haute importance; comme l'a montré Beck, s'il faut 5 gr., non pour guérir mais pour préserver du tétanos un cobaye inoculé avec une écharde chargée des pores, il faudrait inoculer 600 cc. du même sérum à un homme de 60 kilos pour obtenir le même effet préventif; et chez l'homme on réclame généralement du sérum, non des qualités préventives mais un pouvoir curatif!

Sérum sec. Le sérum desséché dans le vide et maintenu à l'état sec conserve son efficacité ; il a l'avantage d'être d'un transport facile et d'être moins sujet à altérations; un gramme de sérum sec représente 10 gr. de sérum liquide ; au moment de s'en servir on le dissout dans six fois son poids d'eau distillée, stérilisée.

Antitoxine de Tizzoni. L'alcool absolu précipite les substances du sérum douées de propriétés immunisantes ou curatives ; ce précipité desséché dans le vide constitue l'antitoxine de Tizzoni et Cattani, qui emploient pour la fabriquer le sérum de chiens ou de lapins immunisés. Tizzoni et Cattani conseillent de faire une première injection de 0 gr. 25 de leur antitoxine ; les injections ultérieures, dont la dose et les intervalles dépendent de la gravité du cas, ne doivent pas dépasser 0 gr. 6 ; l'antitoxine est dissoute dans 5-10 cc. d'eau stérilisée ; ces doses d'antitoxine sont bien inférieures à la quantité d'antitoxine contenue dans le volume de sérum liquide recommandé par Vaillard et Roux pour une injection.

Résultats obtenus avec le sérum antitétaniqne dans le tétanos humain.

Les observations cliniques et les statistiques sont loin d'offrir pour juger de la valeur de la sérothérapie antitétanique chez l'homme, les mêmes ressources que la sérothérapie antidiphtérique ; la diphtérie, maladie commune, sévissant d'une façon continue et souvent intensive dans les centres populeux, traitée ordinairement dans des hôpitaux spéciaux par des médecins habitués à juger la maladie et à interpréter ses modalités, se prête merveilleusement à des tentatives thérapeutiques portant simultanément sur un grand nombre de sujets et capables de fournir les éléments d'études comparatives. Le tétanos, au contraire, est une affection des plus rares; elle se présente sous forme de cas isolés, éparpillés; les cliniciens les plus expérimentés sont souvent incapables de donner sur la valeur des traitements employés et en particulier sur le rôle de la sérothérapie des jugements appuyés sur l'observation d'un nombre de faits suffisant pour baser leur opinion. Depuis l'emploi du sérum antitétanique, nombre de cas de tétanos soumis à la sérothérapie ont été publiés ; beaucoup de cas traités par la même méthode sont restés ignorés, soit qu'isolés, on ne les ait pas jugés dignes d'une publication, soit que les effets du sérum aient été considérés comme incertains, soit que la mort étant survenue malgré le traitement, on ait cru inutile de faire connaître une observation solitaire capable de nuire à un procédé thérapeutique encore a l'essai. Aussi pour apprécier le sérum antitétanique les documents tirés de la clinique humaine sont-ils très insuffisants et souvent incomplets.

Durant la rédaction de ce rapport, j'ai eu sous les yeux 44 observations de tétanos traité par la sérothérapie (Obs. de la clinique de Gratz, Gagliardi, Schwartz, Pacini, Finotti, Tizzoni, Taruffi, Giovanni, Casali, Beldiman et Korn, Berger, Gattaï, Lési, Moritz, de Ranke, Ziemssen, Caretti, Matteucci, Wagedes, Siméon Delbecq, Baginsky et Kitasato, Le Roy des Barres, Rénon, Grancher, Pollaillon, Morax, Letulle, Brunner, Remesoff et Pedoroff, Buschke et Œrgel, Guinard, Duncan Macartney, Œlberg, Anger, Barth, Tavel, Sahli, Lardy).

Certes il a été publié un bien plus grand nombre de faits, surtout en Italie; plusieurs, sans doute, me sont demeurés

inconnus, l'histoire de quelques-uns n'a pu m'être procurée. D'après ces 44 observations réunies au hasard, on peut néanmoins essayer de rechercher si besoin en était encore après les données si précises de l'expérimentation, ce que vaut la sérothérapie dans le tétanos confirmé de l'homme.

Sur ces 44 cas, on compte 26 guérisons et 18 morts, soit une mortalité de 40 %: La mortalité a-t-elle diminué du fait de la sérothérapie ? Telle est la première question qui se pose.

La mortalité dans le tétanos, abstraction faite de la sérothérapie, est appréciée de façons assez diverses : sur un total de 2.769 cas empruntés surtout aux statistiques des armées, la mortalité a été de 84,5 %. Behring se fondant sur les sur les statistiques de Rose et de Richter admet une mortalité de 80-90 %. D'après Vaillard, ces chiffres construits principalement sur des statistiques militaires faites avant l'introduction de l'antisepsie, ne peuvent plus être considérés actuellement comme exacts ; Albertoni, d'après 176 cas recueillis en ces 10 dernières années, donne une mortalité de 24 %. Sormanni se basant sur une statistique des hôpitaux italiens portant sur l'intervalle des années 1882 à 1887 trouve une mortalité de 44 %. D'après Vaillard, dans les conditions de la chirurgie journalière, la proportion de 65 à 70 morts pour 100 est celle qui paraît la plus vraie. Le chiffre de 18 morts sur 44 cas de tétanos traités par le sérum réalise une mortalité (40 %) supérieure à celle d'Albertoni, égale à peu près à celle de Sormanni, inférieure à celle de Vaillard. De quelque manière qu'on envisage ces chiffres, ils n'indiquent pas dans les décès une baisse suffisante pour entraîner d'emblée la conviction, surtout si l'on veut bien se souvenir que nombre de cas traités par la sérothérapie et terminés par la mort n'ont pas vu la publicité.

D'ailleurs la mortalité du tétanos varie considérablement suivant l'intensité de la maladie ; la forme aiguë est presque toujours mortelle, la forme chronique guérit dans la moitié des cas. Dans la forme aiguë, la période d'incubation est généralement raccourcie ; d'après Brünner (1894) dans les cas où le début du tétanos se fait du 1er au 5^{e} jour, la mortalité est de 90 % ; elle est de 70 % dans les cas où l'incubation est de 5-10 jours ; lorsque le tétanos arrive après le 12^{e} jour, la guérison est la règle. Or, en examinant la durée de la période d'incubation dans les cas traités par le sérum,

on voit qu'elle a été en général plus longue pour les cas qui ont guéri, plus courte pour les cas terminés par la mort ; dans 16 cas mortels où l'incubation a pu être évaluée, elle a été d'une durée moyenne de 9 jours 1/2, et sur 18 cas terminés par guérison elle a été en moyenne de 12 jours ; en d'autres termes dans les cas où l'issue fut heureuse, la maladie offrait d'après la durée de l'incubation un pronostic plutôt favorable.

L'expérimentation montre que le tétanos une fois confirmé, le sérum ne peut avoir de minimes chances de réussite que s'il est appliqué de très bonne heure : sur 41 observations de tétanos traités par le sérum, dans lesquelles le moment de l'application sérothérapique est indiquée, il se trouve que c'est dans les cas terminés par la mort que le sérum fut injecté de la façon la plus précoce, probablement en raison de la sévérité de la maladie : dans 15 cas à issue mortelle, où l'époque de la première injection est signalée, on trouve que le traitement fut appliqué en moyenne au bout de 3 jours 1/2, tandis que sur 20 cas à issue heureuse, le sérum fut injecté généralement tardivement, souvent au bout du 10e, 12e, 14e jour, une fois au 17e, une fois au 24e, en moyenne au bout de 7 jours 1/2.

Le sérum auquel on réclame un pouvoir curatif au début du tétanos expérimental doit être très actif et doit être injecté à haute dose ; chez l'homme cette dose est évaluée à plusieurs centaines de centimètres cubes ; or, les tétaniques guéris à la suite de la sérothérapie ayant reçu en général de minimes doses de sérum (30-150 cc.) et souvent d'un sérum peu actif, il est difficile d'attribuer au sérum une participation bien nette dans la guérison. Deux tétaniques cependant des services de Schwartz et de Barth ont guéri après avoir reçu de fortes doses (300 cc. et 265 cc.) d'un sérum actif à 1.000.000 et à 10.000.000, mais d'après Roux et Vaillard il s'agissait dans ces deux cas d'une forme bénigne capable de guérir avec toutes les médications. De ces deux faits il est intéressant d'en rapprocher un autre observé dans le service de Th. Anger, et dans lequel le traitement commencé à dose intensive 36 heures après le début des accidents tétaniques n'empêcha pas la mort de survenir au 5e jour, bien qu'on ait injecté 402 cc. de sérum d'un pouvoir immunisant de 1.000.000. Après que le malade avait reçu 260 cc. de sérum, son sang était antitoxique à raison de 8 parties pour 1 de

toxine ; à la dose de 1/3 de cc. il immunisait un fort cobaye ; après la mort il immunisait un cobaye à la dose de 1/15 de cc., et était antitoxique dans la proportion de 2 parties pour 1 de toxine (Roux et Vaillard). L'antitoxine employée par les auteurs italiens qui lui attribuent nombre de guérisons a été d'après Roux et Vaillard injectée à dose trop faible pour avoir un effet vraiment suffisant.

Il est très difficile aussi dans les guérisons obtenues de faire à côté de la part probablement bien mince du sérum, la part qui revient à la bénignité relative de la maladie et aux traitements divers employés, en particulier au chloral et à la morphine administrés souvent à haute dose.

L'impression générale qui se dégage de la lecture de toutes les observations de tétanos soumis à la sérothérapie, c'est que le sérum ne paraît pas avoir influencé la marche ou l'issue des formes graves ou rapides, et que, dans les cas où la terminaison a été heureuse, la guérison semble s'être produite indépendamment de l'action du sérum.

Est-ce à dire que dans le tétanos déclaré la sérothérapie doive être délaissée ? Le sérum antitétanique réalise en somme un des traitements rationnels du tétanos ; malheureusement son application coïncide ordinairement avec une intoxication trop profonde par le poison pour que les effets progressifs contre lesquels le sérum ne peut rien, puissent être supprimés ; et quelquefois même l'intoxication est terminée, et seuls les désordres auxquels il a donné naissance persistent quand le sérum est introduit dans l'organisme. En injectant dès l'apparition des contractures le sérum à haute dose et sous forme très active, on peut espérer cependant, sans pouvoir peut-être le démontrer, que l'antitoxine tout en demeurant impuissante vis-à-vis l'intoxication déjà réalisée et ses effets, conférera à l'organisme un degré moindre de susceptibilité vis-à-vis le poison que la plaie continue à distiller dans l'organisme, et aidera les phagocytes à détruire dans cette plaie le bacille origine du poison : mais le sérum antitétanique n'agissant pas, comme on le croyait au début, vis-à-vis la toxine, à la façon d'un antitoxique chimique, on ne peut plus se bercer du simple espoir qu'il neutralisera exactement le poison au fur et à mesure de sa production dans l'organisme.

Malgré le sérum et en raison même de son inefficacité vis-à-vis le tétanos confirmé, la thérapeutique de la maladie demeure entièrement ce qu'elle était auparavant ; la sérothé-

rapie doit se borner simplement à être, suivant les indications, l'auxiliaire de l'intervention chirurgicale qui supprime la source du poison, du traitement antiseptique, qui dans la plaie s'attaque aux microbes associés favorisant l'action du bacille tétanique, du traitement antispasmodique qui par le chloral et la morphine modère l'irritabilité des cellules excitomotrices, de la médication diurétique et diaphorétique qui cherche à favoriser l'élimination du poison par les urines et la sueur, etc.

Sérum antitétanique, agent préventif du tétanos.

Si le sérum demeure impuissant vis-à-vis le tétanos déclaré, il reste expérimentalement prouvé d'une façon péremptoire qu'en immunisant l'organisme au début de la période d'incubation, il peut enrayer la maladie dans sa phase prététanique.

La prévention du tétanos, œuvre de laboratoire, a pu être être réalisée et formellement démontrée récemment en médecine vétérinaire. Depuis la fin de l'année 1894 jusque fin 1895, Nocard (1895) a distribué aux vétérinaires 1800 flacons de sérum de 10 cent. cubes. En cas d'indication, deux injections étaient pratiquées à 15 jours d'intervalle à la dose de 10 cent. cubes pour les petits animaux, de 20 cent. cubes pour les grands. 327 chevaux, mulets ou ânes, 47 agneaux, 1 bœuf furent ainsi inoculés à la suite de l'opération de la castration ou à la suite de plaies que complique souvent le tétanos : tous ces animaux appartenaient à des écuries, à des fermes ou à des hameaux où le tétanos avait existé quelque temps auparavant. Sur les 375 animaux préventivement inoculés par les vétérinaires, pas un ne devint tétanique, alors que les mêmes vétérinaires, dans le même temps, observaient 55 cas de tétanos chez des chevaux ou des moutons blessés ou opérés, et non injectés. Quelques exemples cités par Nocard méritent d'être rapportés. Un vétérinaire d'Aubervilliers, qui depuis 15 ans voit chaque année 30-40 chevaux tétaniques, soumet au sérum 54 chevaux blessés pendant le premier semestre de 1895, sans qu'aucun ne devienne tétanique ; pendant le même temps il est consulté pour 7 chevaux atteints de tétanos à la suite de blessures semblables, mais non soumis aux injections. Sur 49 agneaux châtrés par un berger le 2 mai 1985, 9 succombent au tétanos ; une injec-

rion de 5 cent. cubes de sérum est faite le 22 mai aux 40 survivants ; 2 seulement deviennent tétaniques, les 38 autres survivent.

L'effet préventif de la sérothérapie peut être recherché et espéré en clinique humaine tout aussi bien que dans l'art vétérinaire ; et même, étant donné que la preuve péremptoire de ce pouvoir préservatif a été faite par maintes expériences et par les chiffres si éloquents de Nocard, on doit chez l'homme chercher à réaliser l'immunité temporaire par le sérum antitétanique, chaque fois que l'on se trouve en face de sujets atteints de traumatismes qui par leur siège et par les conditions au milieu desquelles ils se sont produits, sont favorables au développement du tétanos (Vaillard, Nocard). Afin de procurer à l'organisme une immunité efficace, l'injection prophylactique sera pratiquée dans le plus bref délai après le traumatisme suspect, afin que l'infection tétanique si elle existe en germe, soit arrêtée d'une façon plus sûre dès le début de la période d'incubation, avant la phase d'intoxication ; les plaies par écrasement ou les plaies contuses souillées de fumier, de terre, de vase, ou compliquées de pénétration de corps étrangers provenant du sol, seront souvent une indication à la sérothérapie préventive.

Il persiste malgré cela de grandes difficultés dans l'application du sérum préventif. Quelquefois le tétanos succède à des traumatismes insignifiants, si minimes même qu'ils peuvent rester méconnus : la sérothérapie préventive n'aura jamais l'occasion de s'exercer dans ces cas ; d'autre part, malgré la fréquence des plaies contaminées par la terre, le tétanos demeure dans les pays du centre de l'Europe du moins, une affection des plus rares, puisque sur une moyenne de 1000 décès en France, on en compte 2 seulement qui lui soient dus : bien du sérum utilisé comme préventif aura donc des chances d'être employé inutilement ; quelques blessés cependant lui devront certainement la vie (Roux et Vaillard). Bazy (1896) chez 23 blessés entrés depuis un an à son service de Bicêtre, fit une injection préventive de 10 cc. de sérum, se fondant surtout sur ce fait que le terrain des environs de cet hospice passe pour tétanigène ; aucun des inoculés n'eut le tétanos, alors que l'année précédente il s'en était produit 4 cas. En face d'un nombre de faits si restreint, on peut il est vrai objecter qu'il s'agit d'une série de hasard.

Dans certaines régions où le tétanos est relativement fréquent, l'indication de la sérothérapie préventive se posera plus souvent et plus nettement : en Islande, en Suède, en Danemark où le tétanos est plus fréquent que dans le reste de l'Europe ; en Islande en particulier où il était responsable il y a peu de temps encore du 1/3 de la mortalité générale ; dans la Louisiane, la Havane, les Antilles, le Brésil, où il est une des principales causes de mort chez les nègres, etc. ; dans les tropiques et dans le nord de l'Europe où la mortalité des nouveau-nés par le trismus, qui diminue un peu de fréquence depuis l'antisepsie, était récemment encore de 20-40 %.

La sérothérapie antitétanique peut devenir une ressource prophylactique précieuse dans la chirurgie de guerre. Les accidents graves qui succèdent aux blessures produites par les flèches des naturels des Nouvelles Hébrides d'après les recherches de Le Dantec, sont dues au tétanos ; c'est d'ailleurs en les trempant simplement dans la vase de certains marais que les habitants de ces îles empoisonnent leurs flèches. Les flèches empoisonnées n'étant pas une arme de guerre adoptée par les nations civilisées, c'est surtout après les blessures par coup de feu ou par armes blanches que la sérothérapie en campagne pourra dans certaines conditions déterminées être tentée ; d'après diverses statistiques militaires portant sur 364,448 plaies observées aux armées, le tétanos se rencontrerait 3,3 sur 1000 blessés (Mathieu) ; d'après la statistique allemande de la guerre de 1870-71, le tétanos qui apparut 3,5 fois p. 1000 blessés ne se produisit jamais à la suite des blessures par armes blanches.

Lors de la dernière guerre du Dahomey, Roux envoya à des médecins du corps d'expédition plusieurs tubes de sérum desséché qui furent employés dans un espoir curatif chez des tétaniques, sans succès d'ailleurs, et préventivement chez une série de blessés ; ceux-ci n'eurent pas le tétanos ; mais les renseignements fournis à ce sujet furent trop incomplets pour pouvoir servir de base à une appréciation quelconque.

Le sérum préventif pourrait être particulièrement héroïque si le tétanos avait, après certains combats, une tendance à sévir sous forme épidémique, frappant les blessés par milliers ou par centaines, comme après les batailles de Prague sous Frédéric le Grand, ou de Bautzen, comme à Brescia durant la campagne d'Italie.

DEUXIÈME QUESTION

PATHOGÉNIE DES COAGULATIONS SANGUINES INTRAVASCULAIRES

PAR LE

Dr MAYET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

En acceptant l'honneur d'étudier devant le Congrès la pathogénie des coagulations intravasculaires, je me suis chargé d'une tâche difficile.

Les éléments les plus essentiels pour élucider cette question ont été en effet fournis par un certain nombre d'observateurs de premier ordre, parmi lesquels je dois citer Dolirés, mon distingué collègue et ami Renaut, Widal et surtout mon éminent co-rapporteur Vaquez qui a tiré de l'observation et de l'expérimentation presque tout ce qu'on pouvait lui demander, et à peu près épuisé le sujet à certains points de vue.

Il me restera cependant quelques particularités importantes à mettre en lumière, et à faire ressortir quelques conditions laissées un peu trop sur le second plan par mes prédécesseurs.

Je diviserai ce rapport en deux parties. Dans la première, je réunirai tous les documents expérimentaux propres à déterminer les conditions de la coagulation pathologique du sang, dans la seconde, j'interpréterai ce phénomène d'après les données expérimentales unies aux observations cliniques et nécroscopiques en ne faisant que rappeler les faits de notoriété vulgaire ou déjà complètement étudiés.

§ I. — Conditions expérimentales de la coagulation ou du maintien à l'état fluide du sang dans l'organisme ou en dehors de l'organisme.

A. — *Action inticoagulante de la paroi vasculaïre.*

La cause principale de beaucoup la plus importante du maintien à l'état fluide du sang est l'action de la paroi vasculaire normale par son seul contact, action non encore expliquée, ne pouvant être assimilée à aucun autre phénomène chimico-organique. Il serait oiseux de rapporter les expériences connues et nombreuses qui ont permis de le constater depuis que Hewson a le premier établi ce fait. Tous les observateurs Buchanan, Tackrah, Hunter, Astley, Cooper, Lister (1), Glénard ont surabondamment démontré qu'il en était ainsi non seulemont chez l'animal vivant quand on comprenait une portion de vaisseau entre deux ligatures, mais que le pouvoir anticoagulant persistait dans les vaisseaux séparés de l'organisme sous forme de segments où le sang est enfermé de même ou par une seule ligature s'ils sont maintenus dans la position verticale.

Pendant la vie, la ligature ne compromet la fluidité que quand elle produit des troubles de nutrition dans la paroi vasculaire.

Le contact des corps étrangers provoque la coagulation autour d'eux. Glenard (2) a vu le premier que la concrétion de la fibrine se faisait avec une rapidité variable suivant que les corps en contact avec le sang se rapprochaient plus ou moins de la paroi vasculaire par leur souplesse et leurs propriétés physiques, expériences que j'ai complétées (3) en étudiant la coagulation au contact de membranes animales diverses, du caoutchouc, de la baudruche.

La nécessité de l'intégrité absolue de la membrane interne des vaisseaux pour le maintien du sang à l'état fluide a été affirmée par la presque totalité des auteurs, et les histologistes ont déterminé d'une façon plus précise cette

(1) Toutes ces expériences sont rapportées dans leurs principaux détails dans la Chimie physiologique de Gamgee, Londres, 1880.

(2) Glenard. — Contribution à l'étude des causes de la coagulation etc. *Thèse* de Paris, 1875.

(3) Congrès de la Société pour l'avancement des sciences. Limoges, 1860.

condition en constatant que l'endothélium devait être absolument normal pour que cette action anticoagulante fût absolue.

Glénard (1) a seul émis quelques doutes sur la nécessité de l'intégrité de la paroi endothéliale d'après une seule expérience de ligature où, la membrane interne étant rompue la coagulation n'en serait pas résultée au niveau des éraillures, mais ce fait unique ne peut primer un nombre considérable d'expériences où la lésion de l'endothélium a produit la coagulation soit sur le vivant, soit dans les segments vasculaires.

Pour ne citer que les faits les plus saillants, Lister produit la coagulation, seulement au contact d'un point limité d'un segment vasculaire par action extérieure de l'ammoniaque changeant les propriétés de la paroi dans toute son épaisseur.

Hayem gratte avec un stylet à pointe aiguë la surface interne d'un vaisseau sur l'animal vivant en pénétrant par une collatérale et amène la formation d'une concrétion de coagulation au niveau de la lésion sans interruption de la circulation.

Vaquez (2), par un procédé ingénieux, ralentit par ligature peu serrée la circulation dans deux veines homologues, lèse le paroi interne d'un seul côté et constate la coagulation du côté lésé seulement.

Dans des expériences de vérification, j'ai constaté cependant quelques restrictions à apporter à la persistance de la fluidité du sang dans les segments vasculaires séparés de l'organisme. Le pouvoir anticoagulant de la paroi n'est pas constant quand la température extérieure du milieu dépasse 22 à 24 degrés. Je l'ai constaté dans un cas.

Même à une température inférieure, j'ai rencontré de temps en temps quelques animaux qui ont fourni des segments vasculaires où la fluidité du sang ne se maintenait que quelques heures. Cela n'infirme nullement le pouvoir habituel de l'endothélium, mais montre qu'il est parfois moins persistant après la mort. Glenard l'avait déjà exceptionnellement constaté.

Une expérience que j'ai instituée (3) pour mettre en

(1) Loc. cit. p. 19.
(2) *Thèse* de Paris, 1890, p. 49.
(3) Congrès de Limoges, 1890. Soc. p. l'av. des sciences.

lumière la différence de se comporter vis-à-vis du sang de deux tissus dont l'un se rapproche beaucoup comme constitution de la membrane interne des vaisseaux et dont l'autre est d'une nature histologique toute différente me paraît mériter d'être rapportée comme assez caractéristique.

Je prépare par ligature deux récipients fermés d'un côté au moyen de deux segments d'intestin grêle de cheval. Dans l'un, la muqueuse est maintenue en dedans après l'avoir lavée et longuement malaxée sous un jet d'eau de façon à en éliminer les produits de sécrétion. L'autre est préparé en retournant l'intestin comme un doigt de gant de façon à mettre la surface séreuse du péritoine en dedans. Ces deux segments sont suspendus par des crochets de façon à les maintenir béants en haut et dans une position verticale. Du plasma de cheval non coagulé et contenant les principes de la fibrine, étant préparé par le procédé bien connu de Schmidt (Départ spontané des éléments figurés dans le sang rapidement refroidi et maintenu à 0°), la même quantité de ce liquide est introduite dans les deux récipients. Or, il se coagule instantanément dans celui où il est en contact avec la muqueuse, et très tardivement, au bout d'un quart d'heure à vingt minutes, dans celui où il est en contact avec la séreuse.

Si l'intégrité absolue de la paroi est nécessaire pour maintenir à l'état fluide le sang arrêté par deux ligatures sur le vivant ou même ralenti dans son cours, faut-il croire que toute lésion de l'endothélium vasculaire détermine la coagulation. Il n'en est pas toujours ainsi.

Il est des cas où la rapidité de la circulation soustrait le sang au contact du point altéré et où il garde sa fluidité normale.

Le rôle du ralentissement a été bien démontré par les expériences déjà citées de Vaquez. C'est surtout à l'état pathologique qu'il se montre et que nous aurons à l'étudier, et que nous invoquerons l'influence de la rapidité circulatoire pour expliquer la persistance de la fluidité dans quelques cas malgré des altérations avancées de la paroi.

Le degré de densité du sang est une condition nécessaire qui contribue à modifier la rapidité de la coagulation beaucoup plus grande en dehors des vaisseaux quand il est faible ainsi que l'a démontré Hewson.

Glenard (1) a prouvé que la concentration du sang par exosmose de l'eau à travers les parois des segments retarde beaucoup la coagulation quand on en a extrait le sang.

Mais deux expériences de Vaquez ont démontré chez des animaux rendus fortement hydrémiques par des saignées répétées et l'inanition que l'influence très réelle du défaut de densité du sang était neutralisée par l'action de la paroi même après ligature double ou immobilisant le sang dans un segment de vaisseaux.

B. — *Rôle des éléments figurés dans la coagulation.*

Les lésions de la paroi déterminent la coagulation par elles-mêmes par une action dont la nature est inconnue, mais chez le vivant, les éléments figurés prennent une part active à la coagulation quand cette paroi est lésée.

Les expérience de Zahn et de Hayem que nous aurons à rappeler plus loin à propos des thromboses pathologiques par lésions traumatiques des vaisseaux, nous démontreront ce rôle que Schmidt avait longtemps avant attribué aux éléments blancs.

Hayem (1) donne aux hématoblastes le principal rôle comme fournissant les éléments de la fibrine et produisant la coagulation par leur altération.

Il est certain qu'il exagère leur influence, que le fibrinogène ne provient pas que d'eux ; mais il est non moins évident qu'ils ont une part importante dans les phénomènes. J'ai répété expérimentalement (2) les observations d'Hayem et je puis affirmer que dans le plasma de cheval plus les hématoblastes sont abondants plus la coagulation est hâtive et la fibrine abondante, fait qui a une certaine importance pour la pathogénie de certaines coagulations vasculaires.

En filtrant le plasma de cheval refroidi à 0° et lui enlevant la plus grande partie des leucocytes, Schmidt (3) constate que sa coagulation est beaucoup plus lente et faible, et j'ai pu souvent vérifier l'observation de cet auteur que dans la préparation du plasma par son procédé, la couche de globules blancs qui se forme au-dessus des globules rouges quand les

(1) Du sang, 1889, p. 291.

(2) Congrès de Limoges, 1890.

(3) Schmidt. — *Arch. f. m. und. phys.*, 1862, p. 428 et 533 et Gramgee. — *loc. cit.*, p. 45.

conditions de refroidissement à 0° n'ont pas été maintenues exactement, est la première, le siège d'une coagulation hâtive avec formation d'un caillot enserrant tous les éléments, beaucoup plus dense que celui que peut fournir le reste du plasma.

Tarchanoff (1) a constaté que chez les grenouilles curarisées, il s'accumulait une grande quantité énorme de globules blancs dans les sacs lymphatiques, et que celui qui existe sous la langue étant séparé et compris entre deux ligatures, la lymphe y reste parfaitement liquide, mais que si l'on exerce le moindre traumatisme sur la paroi, la coagulation est immédiate en caillot compact, ce qu'on peut attribuer rationnellement à la grande quantité de globules blancs que contient ce liquide.

Renaut a dénié aux éléments figurés, globules blancs et hématoblastes, toute action sur la coagulation, en se basant sur la persistance de ce processus dans le sang de la grenouille après fixation des éléments par l'acide osmique.

La persistance de la coagulation dans ces conditions prouve que le fibrinogène et le ferment ne proviennent pas en totalité des éléments figurés actuellement existants mais ne prouve pas qu'ils n'en fournissent pas. Il faudrait démontrer qu'il y a la même quantité de fibrine formée dans le sang osmiqué et celui qui n'a pas subi cette action pour que cette expérience eût la valeur que lui attribue Renaut.

C. — *Des facteurs de la fibrine.*

Le fibrinogène, principe albuminoïde, qui par sa transformation moléculaire, probablement par son dédoublement, fournit la fibrine, existe en permanence dans le plasma. Il provient de la désintégration incessante dont sont le siège les leucocytes vieillis voués à la destruction, au moment de la coagulation les hématoblastes en fournissent une quantité notable ainsi que les leucocytes qui se détruisent alors (2).

Les globules blancs ont un rôle beaucoup plus actif encore. Ce sont eux qui fournissent le ferment de la fibrine probablement aussi par leur destruction.

Buchanan (3) constata le premier que dans les caillots

(1) *Archives de physiol. norm. et pat.*, 1874, p. 41.
(2) Schmidt et Gamgee. — *Loc. cit.*
(3) *London médic. Gaz.* 1835, an. xviii, p. 50; Gamgee. — *Loc. cit.*, p. 44.

existe une substance qui détermine la coagulation des liquides, des séreuses non spontanément coagulables.

Le fibrine-ferment existe dans le sérum, et Schmidt (1) le prépare au moyen du précipité desséché obtenu par addition au sérum du sang de bœuf de 18 à 20 fois son poids d'alcool absolu (2).

La poudre ainsi obtenue est mélangée dans la proportion de 5 grammes avec 35 grammes d'eau, le produit filtrée réduit de moitié par évaporation dans le vide est l'agent actif de coagulation de tous les liquides qui contiennent du fibrinogène.

Le ferment de la fibrine ou des corps qui peuvent agir comme lui existent dans une multitude d'organes et de tissus. Foa et Pellacani-Woldridge (3) ont obtenu des coagulations dans les veines chez les animaux et des embolies multiples en y injectant des produits de macération d'organes divers en solution alcaline.

Hayem (4) a déterminé la coagulation dans des segments vasculaires où le sang restait auparavant liquide, par l'introduction de sérum d'un autre animal de la même espèce, ou de fragments d'organes ou de sérum de bœuf, substances qui contiennent toutes du ferment de la fibrine.

Denis (5) préparait le fibrinogène sous le nom de plasmine en préservant le sang de la coagulation par le sulfate de soude, puis après séparation des globules qui se précipitent en raison de leur densité supérieure en saturant le plasma avec du chlorure de sodium. Le produit crémeux obtenu redissous dans l'eau en excès donne un caillot. J'ai vérifié souvent l'exactitude de ce fait en saturant simplement par le sel marin le plasma de cheval obtenu par le procédé de Schmidt.

Le précipité obtenu se coagule en caillot fribrineux quand on a étendu d'eau, diluant ainsi le chlorure de sodium qui avait précipité à la fois le fibrinogène et le ferment.

Dans la coagulation interviennent en outre comme facteurs essentiels les sels de chaux, comme Harmmarsten l'avait soupçonné et comme Arthus (6) l'a démontré. Le fibri-

(1) Schmidt. — *Pfluger's archiv.*, vol. VI, p. 445, 1892.
(2) Hayem. — *Du sang*, p. 238.
(3) Cité par Hayem. — *Du sang*, p. 253.
(4) Hayem. — *Du sang*, p. 236 et suiv.
(5) *Mémoire sur le sang*, 1859, p. 32.
(6) Thèse de doctorat ès-sciences, Paris, 1890.

nogène se dédouble probablement et un de ses produits de dédoublement s'unit à la chaux pour constituer la fibrine. Le fait qui sert de base à cette théorie, que j'ai maintes fois vérifié, est devenu de notoriété et d'application courante dans les laboratoires. Le pouvoir anticoagulant de la paroi s'exerce en empêchant par une action inexpliquée le fibrine-ferment de déterminer le dédoublement du fibrinogène avec combinaison d'un des corps produits avec la chaux contenue dans dans le plasma.

D. *Expériences sur l'action coagulante du suc cancéreux.*

Dans le cours de mes expériences de saturation de l'organisme des animaux par les produits solubles du cancer il m'est arrivé souvent, quand j'injectais l'eau les contenant en solution, avec des précautions d'asepticité parfaite, dans la veine auriculaire des lapins, d'être arrêté par la coagulation du sang dans le vaisseau.

Dans une dernière expérience j'observai ce fait d'une façon plus précise. Injectant un liquide semblable dans la veine saphène d'un chien, je constatai une coagulation très rapide du sang dans le bout périphérique du vaisseau qui se transforma en un cordon dur. J'attribuai ce fait au reflux du liquide injecté dans ce segment veineux où le sang était immobilisé. Je crois pouvoir en conclure que les produits solubles du cancer peuvent avoir une action excitante de la coagulation comme le fibrine-ferment existant dans divers liquides organiques.

E. *Expériences sur l'action des microbes et des produits microbiens sur la coagulation du sang in vitro.*

Vaquez (1) a fait le premier des observations relatives à l'influence exercée par les toxines sur la coagulation en dehors des vaisseaux, au moyen des cultures filtrées du steptococcus aureus. Dans trois expériences, dit-il, sans donner plus de détails, ces liquides nous ont paru avoir une influence manifeste sur la coagulation du sang. Je ne sais s'il a renouvelé ces expériences depuis sa thèse. Ignorant encore ces observations antérieures, j'en ai, après lui, institué d'analogues,

(1) Thèse de Paris, 1890, p. 91.

suivant une méthode spéciale qui met peut-être en lumière l'influence microbienne d'une façon un peu plus précise.

L'étude de la coagulation et des modifications que peuvent lui imprimer les cultures et les toxines microbiennes est difficile à faire sur le sang sortant des vaisseaux et placé à la température ordinaire.

Les conditions utiles seront obtenues en agissant sur le plasma de cheval préparé par la séparation spontanée des globules à 0°. Il est en effet beaucoup plus facile d'y suivre les progrès de la coagulation en raison de sa transparence. De plus ce liquide refroidi tarde naturellement beaucoup à remonter à la température extérieure et par suite à se coaguler, ce qui permet d'observer plus exactement la marche du phénomène. Il est nécessaire d'étudier comparativement à l'action du plasma se coagulant sous l'influence des micro-organismes, d'abord le mode de se comporter du plasma témoin se coagulant sans mélange, puis l'action du plasma mélangé avec du bouillon stérilisé, pour savoir si l'effet des cultures ne provient pas de l'action des principes qui sont contenus dans le milieu où se fait la prolifération, ensuite l'action des cultures avec leurs microbes, enfin l'action des cultures filtrées au filtre de porcelaine agissant par les produits solubles séparées du micro-organisme.

Les résultats des ces expériences sont consignés dans le tableau ci-joint qui démontre que le streptocoque et le staphylocoque soit à l'état de cultures non filtrées, soit par leurs produits solubles isolés, hâtent considérablement la coagulation, beaucoup plus que le bouillon seul qui cependant a une action légèrement accélérante, et que l'action est la même pour les cultures avec leurs micro-organismes et pour les cultures filtrées au filtre de porcelaine.

Il peut donc être admis comme prouvé que le streptocoque et le staphylocoque doré par leurs produits solubles hâtent beaucoup la coagulation, et c'est une présomption pour croire qu'ils peuvent la mettre en train alors que le sang ne se coagulerait pas sans l'influence de cette cause.

Mais une démonstration plus rigoureuse doit en être donnée par un autre mode expérimental.

J'ai pris sur des chevaux au moment où on les abat par un coup de masse sur le crâne, des segments de jugulaires en ayant soin de les mettre immédiatement dans un vase entouré de glace à cause de la température extérieure élevée

et en raison de la possibilité de la coagulation exceptionnelle mais possible dans les segments vasculaires dans ces conditions, ces segments suspendus nous ont montré le sang resté fluide même dans l'amosphère élevée du laboratoire. L'introduction de 8 gouttes de culture filtrée de staphylocoque dans l'un d'eux contenant environ 4 grammes de sang a amené dans le segment même une coagulation instantanée.

L'autre segment pris sur un second animal contenant environ 15 grammes de sang a reçu 20 gouttes de la même culture filtrée.

La coagulation y a été très lente et très partielle. Les premier grumeaux ne se sont formés qu'au bout de 17 minutes et ils sont restés isolés le reste du sang restant fluide indéfiniment jusqu'à la putréfaction.

Cette expérience doit faire penser que l'action défensive de l'endoveine intact contre la coagulation en présence des produits microbiens est très variable suivant les sujets, que parfois cette action est très marquée, d'autres fois nulle, et qu'elle peut quelquefois neutraliser presque complètement l'influence coagulante de ces principes qui ne peut dans ces cas s'exercer que quand la paroi est altérée. En effet, dans notre second segment la proportion moindre de produits solubles injectée n'est pas suffisante pour expliquer une action aussi différente et la coagulation a été insignifiante.

F. *Introduction des microbes soit dans le sang circulant, soit dans le sang ralenti dans son cours chez l'animal vivant.*

Ces expériences appartiennent à Vaquez (1) et seront beaucoup mieux esposées par lui, je ne fais que les résumer brièvement pour être complet.

Deux ligatures lâches étant placées sur chaque veine fémorale de façon à ralentir la circulation sans l'arrêter, ou produit d'un côté une lésion de l'endoveine en pénétrant par une branche afférente voisine et de l'autre le vaisseau est laissé intact, puis l'on introduit dans la veine jugulaire un centimètre cube de culture de staphylococcus pyogenes aureus. Après 36 heures il s'est formé un caillot dans la première veine seule et l'on trouve des streptocoques sur la paroi au niveau du point lésé.

(1) Vaquez, *loc. cit*, p. 91.

Influence exercée sur la rapidité de la coagulation par le mélange à 10 centim. cubes de plasma de cheval, d'un centim. cube de cultures non filtrées ou filtrées au filtre de porcelaine de streptocoque et de staphylocoque, le plasma refroidi à 0° étant placé dans des tubes à essai en verre de 1 centim. de diamètre, dans un milieu à + 21°

Tube témoin ne contenant que 10 cent. cubes de plasma.	Tube témoin ne contenant que 10 cent. c. de plasma additionné de 1 cent. c. de bouillon stérilisé pur.	Tube contenant 10 cent. c. de plasma additionné de 1 cc. de culture non filtrée de streptocoque.	Tube contenant 10 cent. c. de plasma additionné de 1 cent. c. de culture filtrée de streptocoque.	Tube contenant 10 cent. c. de plasma additionné de 1 cent. c. de culture non filtrée de staphylocoque.	Tube contenant 10 cent. c. de plasma additionné de 1 cent. c. de culture filtrée de staphylocoque.
PREMIÈRE EXPÉRIENCE.					
15 minutes, signes certains de coagulation commençante. 20 minutes, coagulation confirmée (consistance un peu gélatineuse). 39 minutes, coagulation avancée, consistance plus marquée. 43 minutes, solidification presque complète. 47 minutes, solidification complète.	10 minutes, signes certains de coagulation commençante. 15 minutes, coagulation confirmée. 25 minutes, coagulation avancée, consistance gélatineuse. 26 minutes, solidification très avancée. 32 minutes, solidification complète.	4 minutes, signes certains de coagulation commençante. 11 minutes, coagulation confirmée. 12 minutes, solidification très avancée. 18 minutes, solidification complète.	8 minutes, signes certains de coagulation déjà marquée. (Les premiers signes ont certainement échappé). 9 minutes, coagulation confirmée, rapide. 9 minutes 30 secondes, solidification très avancée. 11 minutes 30 secondes, solidification complète.	6 minutes, signes certains de coagulation commençante. 12 minutes, coagulation confirmée, rapide. 15 minutes 30 secondes, solidification avancée. 23 minutes. solidification complète.	3 minutes 30 secondes, signes certains de coagulation commençante. 10 minutes, coagulation confirmée rapide. 13 minutes, la solidification augmente rapidement pendant l'examen. 19 minutes, solidification complète.
DEUXIÈME EXPÉRIENCE.					
Premiers signes non notés. 10 minutes, coagulation confirmée, consistance gélatineuse. 13 minutes 15 secondes, coagulation avancée. 35 minutes, solidification complète.		5 minutes, signes certains de coagulation commençante. 6 minutes, coagulation rapide. 10 minutes, solidification très avancée. 11 minutes, solidification complète.		8 minutes, on ne constate encore rien. 9 minutes, coagulation rapide, plus rapide et plus complète que par le streptocoque.	

Nota. — Les chiffres ne doivent être interprétés que par leur signification générale. Il est un grand nombre de circonstances accessoires dont il est impossible de tenir compte, qui peuvent faire varier la marche de la coagulation ; rapidité plus ou moins grande dans l'introduction du plasma dans les tubes, mouvements plus ou moins brusques imprimés au liquide, mélange plus ou moins rapide et complet avec les cultures. La valeur moyenne des observations n'en est pas moins évidente en faveur de l'activation de la coagulation par les produits solubles microbiens.

Tels sont les éléments importants que nous fournit l'expérience.

Il est d'autres constatations expérimentales qu'on a peut-être un peu trop oubliées dans la solution de la question des coagulations pathologiques ; ce sont les résultats des analyses du sang d'Andral et Becquerel et Rodier dans les divers état morbides où cette complication peut se produire.

Il importera de les rappeler mais elles trouveront mieux leur place dans l'étude que nous allons faire maintenant des thromboses pathologiques.

§ II. — Pathogénie des coagulations intra-vasculaires d'après les données expérimentales cliniques et nécroscopiques. — Données générales et classification.

Nous devons d'abord rappeler les caractères anatomo-histologiques divers que peuvent présenter les caillots dans les vaisseaux. Les caillots formés dans les vaisseaux ont été divisés par Hayem (1) et Zahn (2) en diverses classes. Les caillots de battage, en général blancs, principalement composés d'hématoblastes pour Hayem, de globules blancs pour Zahn et Pitres (3), sont ceux qui se forment dans un vaisseau dont la paroi est lésée localement, mais où la circulation n'est pas interrompue. Ils sont blancs ou peu colorés et ont une constitution histologique sur laquelle nous reviendrons plus loin. Les caillots de stase produits dans un vaisseau complètement oblitéré, antérieurement à la coagulation, sont rouges ou d'un rouge noirâtre ; ils présentent des zones de coloration diverse et de très petites veines blanchâtres. Ils sont principalement formés de globules rouges et, très accessoirement, de globules blancs réunis en certains points ou disséminés.

Les caillots mixtes sont ceux qui, formés au début par le mécanisme des caillots de battage, se sont accrus avec participation de globules blancs beaucoup plus active que dans les caillots de stase, mais avec emprisonnement de globules rouges dans les mailles de la fibrine, à mesure qu'elle se

(1) *Du sang*, p. 423.

(2) *Wirchow's arch.*, t. LXII, p. 81, et Vinay, *Dict. de méd. et chir. prat.*, *art.* veines, thrombose, p. 793.

(3) Pitres. — Caillots qui déterminent l'hémostase, *Arch. de phys. norm. et path.*, 1876, p. 230.

forme, et îlots cruoriques enfermés dans les parties à peine colorées. Ils se produisent dans des cas où le dépôt successif de ces couches diverses aboutit à l'oblitération complète, mais tardivement.

Ces données anatomiques sommaires étant rappelées, nous croyons devoir formuler les propositions suivantes, appuyées sur les données expérimentales et les résultats fournis par l'observation microscopique :

1° Dans la grande majorité des cas, c'est l'altération de la paroi des vaisseaux par les micro-organismes pathogènes qui est la cause immédiate et efficiente des coagulations intra-vasculaires ;

2° La simple altération nutritive ou traumatique de la paroi vasculaire, sans intervention microbienne, peut jouer seule le rôle de cause provocatrice immédiate ;

3° Dans quelques cas assez rares, la seule présence des micro-organismes dans le sang et les altérations de ce liquide qu'ils déterminent peuvent, aidés ou non par des conditions locales de stase, suffire à produire les thromboses sans altération de la paroi ;

4° La seule altération chimique du sang peut parfois, quoique exceptionnellement, jouer le rôle immédiat et principal dans la coagulation pathologique ;

5° Dans un grand nombre de cas, l'altération chimique ou histo-chimique du sang, l'accroissement de sa coagulabilité, soit par excès des matériaux de la fibrine, soit par la présence d'une quantité anormale d'hématoblastes ou de leucocytes, peut, quoique ne pouvant agir seule, jouer un rôle préparant tellement considérable, qu'on peut dire que le sang est en imminence de coagulation (Proby) (1), et que la moindre cause adjuvante peut la réaliser ;

6° Dans tous les cas, les conditions locales de stase, quoiqu'elles ne puissent agir seules, jouent un rôle accessoire important.

L'élément adjuvant de la stase étant commun à un grand nombre de cas divers, doit être étudié d'abord, quoique placé en dernière ligne comme cause de thrombose.

Son influence, quoique accessoire, est rendue probable par ce fait que les coagulations pathologiques se produisent, dans la grande majorité des cas, là où la rapidité du sang est moindre, rarement dans les artères, beaucoup plus souvent

(1) De la thombose chez les chlorotiques, *Thèse* de Lyon, n° 473.

dans les veines et surtout dans celles des membres inférieurs, où le sang est soumis à l'influence retardante de la pesanteur et n'est pas activée dans sa marche par l'aspiration thoracique, et où les veines ne sont pas maintenues béantes par des plans aponévrotiques, ainsi qu'elles le sont au cou, mais, au contraire, là où ces plans produisent un rétrécissement, surtout dans certaines positions du membre (aisselle et aîne). Ces conditions, déjà étudiées par Trousseau (1), ont été indiquées plus complètement par Lancereau (2), qui y a vu à tort des causes principales.

La statistique de Bertin (3) sur le siège du thrombose et l'observation journalière démontre leur influence. Les membres inférieurs, où existent des causes de stase, sont, en effet, le siège des thromboses dans la grande majorité des cas.

Serre a très bien démontré l'obstacle considérable qu'oppose à la coagulation la rapidité de la circulation dans les artères, en première ligne dans l'artère pulmonaire où, d'après les expériences de Viault et Jolyet (4), la vitesse est cinq fois plus considérable que dans les artères de la grande circulation. Aussi le cas de Rendu, de thrombose pulmonaire chez une chlorotique, cité plus loin, est-il tout à fait exceptionnel.

Si maintenant d'après le rôle variable des conditions productrices, nous cherchons à catégoriser les thromboses vasculaires, nous aurons à étudier :

1° Les coagulations causées exclusivement par des altérations vasculaires de cause extérieure aux veines ou aux artères, plaies, déchirures, contusions, ligature, lésion par compression par des agents externes mécaniques ou des tumeurs ;

2° Les coagulations causées exclusivement et primitivement par des altérations vasculaires nées d'un processus pathologique interne local, sans altération notable du sang ou au moins sans altération de ce liquide jouant un rôle direct, les lésions des vaisseaux consistant dans des troubles de nutrition inflammatoires ou non des parois, varices, anévrysmes, athérome artériel, phlébite et artérite non infectieuses ;

3° Les coagulations liées à l'hypoglobulie et aux altérations

(1) *Clinique*, 2e édit., t. III, p. 697.
(2) *Anatomie pathologique*, t. I, p. 604.
(3) In Serre, *Thèse* de Lyon, n° 1145, p. 15.
(4) *Traité de physiologie.*

du sang qui l'accompagnent, lesquelles sont fortement prédisposantes mais n'agissent qu'avec intervention comme cause immédiate et nécessaire d'une altération de la paroï liée aux modifications pathologiques du sang, probablement sans intervention infectieuse supposée par divers auteurs mais nullement démontrée et peu probable pour la plupart des cas. Ce sont la plupart de celles qui s'observent dans la chlorose ;

4° Les coagulations où l'altération primitive du sang joue le rôle principal prédisposant et efficient, aidée seulement par quelques conditions locales de trouble circulatoire. Quelques cas de thromboses chlorotiques peuvent rentrer dans cette classe. Toutes les thromboses scorbutiques en font partie ;

5° Les coagulations infectieuses où les microbes par leurs produits solubles jouent de beaucoup le principal rôle, soit dans la grande majorité des cas en altérant la paroi vasculaire, soit par leur action primitive sur le sang. Cette classe, de beaucoup la plus nombreuse, comprend non seulement les cas de phlegmatia, dont la nature infectieuse a depuis longtemps été considérée comme démontrée, mais la plupart des cas de phlegmatia, dite cachectique ou marastique.

§ III. — Etudes des diverses classes de thromboses en particulier, au point de vue pathogénique.

A. — *Coagulations causées exclusivement et primitivement par des altérations vasculaires de cause extérieure.*

Cette classe de coagulations intravasculaires nous fournira non seulement un moyen d'appréciation du rôle de la paroi lésée dans toute sa pureté, mais nous y trouverons beaucoup de renseignements sur le mode de formation du caillot applicable aux autres espèces.

Les thromboses par compression réalisent la diminution de volume de la cavité vasculaire, mais ce n'est pas par le rétrécissement seul qu'elles agissent. Il faut nécessairement qu'il s'y joigne une altération de l'endothélium même dans les cas où l'oblitération est complète et cette altération est due aux troubles de la circulation propre de la paroi vasculaire, des *vasa vasorum* comme cela est très bien indiqué par

Vinay et par Vaquez qui, nous l'avons vu, démontre expérimentalement l'impuissance du seul rétrécissement.

Ce processus se réalise par la compressisn digitale prolongée amenant la coagulation dans les artères dans un but thérapeutique et parfois simultanément dans les veines si elles sont imprudemment comprises dans la compression (Petit, Verneuil) (1), par l'action des tumeurs abdominales diverses, surtout développées dans l'utérus et ses annexes, produisant les thromboses de la veine iliaque (Damaschino, Duguet).

Les cals vicieux ou le déplacement des fragments osseux après les fractures peuvent agir ainsi, quoique plus souvent les traumatismes agissent par une contusion véritable et parfois par une altération complète de la paroi. L'englobement des vaisseaux dans les néoplasmes, peut agir par simple compression, mais le plus souvent le mécanisme est complexe et l'élément prédominant est l'altération des tuniques vasculaires, envahissant jusqu'à la tunique interne et détruisant l'endothélium. La ligature des vaisseaux agit comme la compression, mais avec une intensité d'action bien plus marquée.

Dans tous ces cas le ralentissement ou l'arrêt absolu du cours du sang joue un rôle, mais il serait nul, si la lésion endothéliale ne survenait.

A la simple théorie de l'oblitération par coagulation, aux caillots oblitérateurs de Jean-Louis Petit et Wirchow, Mentegazza substitua le premier le rôle actif des globules blancs provoqué par l'altération de la paroi.

Zahn (2) étudia de plus près les phénomènes et vit que le double élément de la lésion pariétale et de l'intervention des leucocytes se réalise dans tous les cas. Qu'il s'agisse d'un thrombus blanc se produisant à la suite d'une lésion de la paroi avec ou sans solution de continuité, mais avec la persistance de la perméabilité du vaisseau, qu'il s'agisse d'un thrombus mixte comme celui qui est réalisé par la ligature du vaisseau d'un seul côté faite sans précaution pour ménager l'endothélium ou avec phénomènes inflammatoires consécutifs qui le compromettent, qu'il s'agisse d'un thrombus rouge lié à la suspension totale de toute circulation dans un segment vasculaire isolé par deux ligatures avec lésions de la

(1) In Vinay thromboses, *Dict. méd. et chir. prat.* p. 738.

(2) Zahn et Wirchow. — Arch. t. LXII, p. 51 et Vinay. — *Dict. méd. et chir. prat.* Art. veines, p. 794.

membrane interne comme dans le cas précédent, les deux éléments déterminants de la coagulation sont le contact d'une paroi altérée et, à un degré variable, l'action des leucocytes.

Au niveau de toute altération de la membrane interne entraînant une déchirure ou rupture, ou simplement des éraillures avec aspérités, les globules blancs ont le rôle principal.

En raison de la perméabilité du vaisseau, les globules rouges sont entraînés par le courant, mais les globules blancs sont attirés pour ainsi dire par la lésion de la paroi quand ils passent dans sa proximité parfois provisoirement pour être entraînés, parfois définitivement avec coagulation autour d'eux. Ces faits se sont passés sous les yeux de Zahn par l'observation d'un vaisseau mésentérique contusionné par un simple choc, traumatisme qui suffit pour déterminer la chute de l'endothélium.

Pitres (1) a rendu le rôle des leucocytes plus frappant encore, en faisant une très petite solution de continuité à un vaisseau et en observant un thrombus blanc en formation, puis l'examinant au microscope après coloration au picrocarmin. Il l'a vu formé exclusivement de leucocytes.

L'introduction des corps étrangers, une aiguille, agit d'une façon semblable et entraîne l'adhésion des leucocytes amenés par le sang circulant. Le thrombus contient, outre les leucocytes, une substance grenue, détritus de ces éléments en partie détruits, fibrine globulaire pour Pitres, fibrine plasmatique pour Zahn.

Pour Hayem (2), les leucocytes ne participent pas à la formation du thrombus blanc, qu'il appelle caillot de battage. Il serait dû uniquement au traumatisme exercé par la lésion vasculaire sur les hématoblastes, éléments éminemment altérables, heurtés contre les rugosités de la paroi par le courant sanguin, et à la désintégration de ces éléments amenant l'exsudation d'un fibrinogène visqueux, et les leucocytes n'y seraient présents qu'accessoirement et en petit nombre, englobés par l'amas hématoblastique.

Malgré le rôle adjuvant que peuvent jouer les hématoblastes que nous sommes loin de méconnaître, les observations de Zahn et Pitres sont trop précises et trop concor-

(1) Loc. cit.
(2) Du sang, p. 424.

dantes pour qu'on ne leur accorde pas la préférence dans l'interprétation des phénomènes.

Elles cadrent trop bien, en outre, avec tout ce que nous savons des propriétés physiologiques des leucocytes, pour n'être pas l'expression de la vérité. Leur sensibilité, si je puis employer une métaphore, est aussi exquise que celle de l'animal le mieux doué sous ce rapport. Elle est provoquée par toute modification de la paroi. Il semble que dès qu'elle se produit, ils accourent comme les badauds, si je puis employer une comparaison vulgaire qui, dans les rues, s'amassent autour des dégâts causés par un accident quelconque. C'est le contact anormal qui provoque, dans les leucocytes amenés par le courant sanguin, la formation des pseudopodes adhérents aux rugosités du point lésé pour les premiers, et les suivants sont provoqués à adhérer par l'obstacle qu'ils rencontrent dans les premiers amassés.

Le caillot dans les veines, quand le vaisseau reste partiellement perméable, s'agrandit par adhésion de nouveaux leucocytes et par précipitation de la fibrine qui enserre plus ou moins de globules rouges ; dans les artères, il se prolonge jusqu'à la première collatérale, et quand l'oblitération est totale, il devient partiellement mixte, car alors tous les globules rouges soustraits à l'impulsion du sang sont pris dans la fibrine qui ne résulte plus seulement de l'exsudation des leucocytes ou des hématoblastes, mais de la congulation du fibrinogène auquel ils ont fourni le ferment nécessaire.

Quand l'oblitération du vaisseau est totale, comme par une ligature unique offensant plus ou moins la paroi par constriction, les leucocytes ne peuvent être amenés successivement au contact de la lésion et s'y amasser ; cependant, un certain nombre peuvent ramper jusqu'au point lésé et y adhérer, déterminant les premiers rudiments du caillot, puis la coagulation envahit de proche en proche, par l'action de présence qu'exerce soit l'endothelium compromis dans sa nutrition, soit le caillot déjà formé, et la masse entière du sang soustrait au courant se coagule. Une couche blanche existe contre le point primitivement lésé, le reste du caillot est rouge ou noir. L'oblitération bilatérale avec traumatisme sur la paroi s'oppose d'une façon beaucoup plus complète à l'afflux des leucocytes. Ils ne peuvent plus participer à la formation du caillot que dans une proportion très faible, et l'on obtient ainsi le type du thrombus rouge.

Nous n'insisterons pas davantage sur les effets du traumatisme exercé du dehors sur les vaisseaux. Ils ne sont pas l'objet spécial de cette étude. Nous ne tenions à nous en occuper qu'en raison des lumières qu'ils apportent pour élucider le processus en général.

B. — *Coagulations causées exclusivement et primitivement par des altérations vasculaires nées d'un processus pathologique local interne, sans altération du sang jouant un rôle efficient dans la thrombose.*

Les causes en sont complexes et variées, mais aboutissent toutes à un trouble de nutrition des parois : varices, anévrysmes, phlébites non infectieuses, artérites, athérome artériel.

Ces coagulations au point de vue pathogénique se rapprochent considérablement des coagulations d'origine traumatique. La seule différence est que l'altération de la paroi au lieu d'être due à l'intervention immédiate d'une lésion de cause externe est le résultat d'un processus pathologique. Comme dans les thromboses traumatiques c'est sollicité par le contact anormal d'une paroi altérée que les leucocytes s'arrêteront, s'accrocheront à ses aspérités, et, se tassant les uns contre les autres, retenant autour d'eux et dans le sein de leur accumulation les hématoblastes, émettant à mesure que leur vitalité s'affaiblit soit le fibrinogène, soit le ferment de la fibrine, et s'unissant au produit de la désintégration des hématoblastes et au fibrinogène solidifié du plasma, constitueront le caillot.

Dans cette coagulation, les conditions physiques du ralentissement de la circulation entrent pour une part notable. Si les leucocytes adhèrent et peuvent pousser des pseudopodes au contact anormal et rugueux d'une paroi altérée, c'est que le sang est ralenti et qu'ils ne sont pas assez vite emportés dans le torrent circulatoire, cet entraînement étant pour beaucoup à l'état normal dans leur persistance à l'état sphérique et la latence de leur pouvoir auto-moteur.

1° Dans les varices, la cause de l'altération de la paroi provient d'un défaut de résistance native ou d'un effort exagéré dû à la pesanteur, aux secousses rétrogrades qu'impriment à la colonne sanguine les contractions répétées des muscles, et

à l'effort exagéré exercé sur un vaisseau organisé pour une pression moindre.

Pendant longtemps l'endothélium garde son poli, il prolifère modérément, mais suffisamment pour subvenir à l'accroissement d'étendue de la paroi, puis arrive parfois un moment où cette distention exagérée ne peut être compensée par une multiplication régulière des cellules, où elle amène des crevasses ou la dégénérescence de cet endothélium par gène de la circulation dans les vasa vasorum.

De plus le ralentissement devient extrême dans des conduits tortueux et dilatés. Les leucocytes commencent à adhérer, rares d'abord, puis de plus en plus nombreux, à se désagréger en fournissant les corps fibrinogènes en même temps que les hématoblastes qu'ils enserrent et le coagulum toujours caillot mixte, lentement formé englobant les globules rouges du sang presque arrêté, se constitue par un processus analogue à celui étudié dans les altérations traumatiques de la paroi. Il est absolument certain dans ces cas que la coagulation est précédée d'altérations très marquées des membranes. Cornil (1) a constaté qu'elles portaient surtout sur la tunique moyenne qui, sous l'influence de son extension exagérée par une pression supérieure à celle pour laquelle elle est organisée, présente une prolifération de ses éléments et la formation de vaisseaux anormaux.

Pendant longtemps et parfois indéfiniment la membrane interne ne participe pas au processus, et c'est ce qui explique que dans des dilatations variqueuses énormes parfois, avec flexuosité extrême des veines, ralentissement très marqué de la circulation, le sang puisse rester longtemps ou même toujours fluide.

Mais du moment que la membrane interne est atteinte dans son intégrité, le processus la coagulation, commence, d'abord incomplète et ne portant que sur le point altéré, puis avec accroissement graduel du caillot par une série de stratifications où s'entremêlent les leucocytes et les hématies.

2° Ce sont les anévrysmes de l'aorte qui nous présentent au maximum la preuve que la rapidité et l'énergie du courant jouent un rôle important dans la facilité plus ou moins grande avec laquelle se forment les caillots. Malgré la destruction complète de la membrane interne et le contact du

(1) Cornil et Ranvier. — *Anat. Path.*, p. 626.

sang avec une paroi éminemment irrégulière et rugueuse formée par les débris de la tunique moyenne et par la tunique celluleuse enflammée et en prolifération, ce n'est que dans le voisinage immédiat de la paroi du sac que se forment les couches de caillots de battage qui ont pour point de départ les leucocytes s'accrochant successivement au passage si je puis m'exprimer ainsi aux rugosités de la paroi. Autour d'eux se précipite la fibrine dont ils ont fourni le ferment formateur, les hématoblastes englobés eux-mêmes contribuent à fournir le fibrinogène, le caillot s'accroît graduellement par l'adjonction des nouveaux éléments. Quoique des globules rouges soient nécessairement englobés et retenus dans les mailles du réticulum formé, le caillot se condense et devient incolore en totalité par le mécanisme très bien indiqué par Hayem (1) de l'effort incessamment exercé sur lui par le sang à haute pression et par la percussion de chaque ondée nouvelle qui en exprime toutes les parties solubles et pouvant être entraînées et en première ligne l'hémoglobine.

Mais malgré les conditions éminemment défavorables dues aux altérations de la paroi, ce n'est que dans les points où l'activité du courant est relativement moindre que les caillots peuvent se former. Là où il a toute son énergie, le sang et ses éléments sont trop rapidement soustraits à chaque instant à ces conditions anormales pour qu'elles puissent exercer leur action.

3° C'est dans l'athérome de l'aorte où la dilatation du vaisseau n'affecte pas une disposition sacciforme, que l'influence du courant artériel rapide neutralise l'effet de la paroi de telle sorte que c'est exceptionnellement qu'il se forme des caillots dans ce vaisseau altéré, et dont les parois ulcérées, rugueuses, calcifiées, véritable corps étranger, seraient éminemment favorable à la coagulation.

4° Dans les artères périphériques, surtout dans les artères cérébrales, les sylviennes en première ligne, l'altération de la paroi est évidemment l'unique cause de la thrombose, cause si fréquente de ramollissement ischémique, et cet accident serait beaucoup plus fréquent sans la rapidité du courant artériel qui neutralise cette condition.

J'ai été souvent étonné, dans les autopsies, de l'étroitesse,

(1) Du sang, p. 430.

de la déformation, de l'état noueux et rugueux de la paroi des sylviennes et du tronc basilaire sans que la coagulation se soit produite.

Quand elle survient il faut admettre qu'une cause occasionnelle, amenant le ralentissement du cours du sang, le défaut d'énergie extrême permanent ou momentané de la contraction cardiaque en est la cause, sans parler pour le moment des causes infectieuses qui peuvent intervenir comme dans l'hémiplégie pneumonique et pleurétique souvent observées chez les vieillards athéromateux dont nous parlerons plus loin.

Serre (1) a bien démontré pour l'artère pulmonaire cette influence de la rapidité du courant qui fait que rarement les caillots sont autochtones dans ses branches même de petit calibre, et j'ai constaté anatomiquement l'absence absolue de thrombose dans un cas (2) où elles étaient fortement altérées, irrégulièrement aplaties, et en toutes leurs tuniques étaient certainement altérées alors que l'étroitesse et l'irrégularité de leur calibre eut dû se joindre à la destruction certaine de l'endothélium pour la favoriser. Cependant, malgré la condition neutralisante du courant, les tromboses s'y produisent parfois, j'en citerai plus loin deux cas.

La gangrène sénile qui n'est qu'un résultat d'une artérite subaiguë ou chronique athéromateuse étendue des membres inférieurs, est rare en somme, et nous montre les effets adjuvants nécessaires d'un défaut de tonicité du cœur et d'énergie circulatoire.

5° L'artérité subaiguë si rare préside cependant à ces oblitérations partielles ou totales de la fin de l'aorte, fréquentes chez les chevaux, que Charcot a rencontrée chez l'homme, et qui produit ce qu'on appelle avec les vétérinaires, la boiterie intermittente par ischémie médullaire.

La pathogénie de ces cas est encore incertaine quant à la cause de l'altération vasculaire, la nature de ces processus est encore mal élucidée.

Probablement quelques-uns mieux étudiés rentreraient dans le cadre des thromboses infectieuses.

6° La phlébite primitive, sans intervention microbienne, est excessivement rare. Elle est cependant réalisée par le

(1) *Thèse* de Lyon, n° 1145, p. 20

(2) Observation communiquée à la Société des Sciences médicales de Lyon, L. m. 1873.

rhumatisme (1), car malgré les hypothèses qui ont été émises sur la nature microbienne de cette maladie, sa nature dyscrasique me paraît plus probable encore. Cette espèce de thrombose constitue à elle seule une classe spéciale. Il y a à la fois une modification chimique et histologique du sang : la première est démontrée dans le sang retiré de la veine par l'excès de fibrine qui peut s'élever jusqu'à 6 ou 8 millièmes (2), parfois 10 millièmes, la seconde par la multiplication excessive des hématoblastes, au moment de la défervescence, alors que se produit le plus souvent cette complication. Mon élève, M. le Dr Monnot (3), a aussi démontré dans sa thèse, que le rhumatisme fébrile était accompagné d'une leucocytose marquée, à laquelle nous pouvons attribuer un certain rôle dans la tendance à la coagulation du sang.

C. — *Thromboses dans lesquelles la lésion primitive du sang joue le principal rôle comme préparant la coagulation, où la cause occasionnelle immédiate fréquente est un trouble de nutrition de la paroi vasculaire, parfois peut être une cause d'altération surajoutée du sang.*

Quand on cherche a établir la pathogénie de la thrombose chlorotique, il semble à première vue qu'on doive l'attribuer aux altérations du sang, cependant ces conditions si favorables ne peuvent, suivant la plupart des auteurs, réaliser leur effet que dans le cas de lésion de la paroi, et, suivant Vaquez, Rendu et beaucoup d'autres, par l'intervention d'un principe de nature infectieuse.

Nous allons chercher à établir exactement quelles sont les modifications du sang favorables à la coagulation chez les chlorotiques, puis nous nous efforcerons de déterminer si elles doivent constamment être aidées par les causes déterminantes invoquées, et si l'on peut rationnellement supposer que ces conditions manquent parfois.

1° Le sang est, dans la majorité des cas des chloroses plus riche en producteurs de la fibrine qu'à l'état normal.

On a trop oublié, dans la détermination des conditions

(1) De la phlébite rhumatismale, thèse Gatay, Paris, 1895.

(2) Becquerel et Rodier. — Recherches sur la composition du sang, 1841, p. 85. — Andral. — hématologie pathologique, 1843, p. 86.

(3) De la leucocytose symptomatique de l'hyperthermie. Thèse de Lyon, 1883.

qui peuvent venir du sang chez les chlorotiques, l'augmentation réelle et non simplement apparente de ce principe chez un grand nombre de ces malades.

L'affirmation d'Hayem, sur la non augmentation de la fibrine dans le sang des chlorotiques, est peu en rapport avec la figure qu'il donne dans son livre du reticulum fibrineux obtenu au moyen du sang d'une de ces malades, laquelle démontre un accroissement évident. Sa proposition n'est d'ailleurs appuyée sur aucune pesée, et pour obtenir des renseignements positifs à ce sujet, il faut remonter aux analyses de Becquerel et Rodier (1), Andral (2), observations auxquelles on peut avoir la plus grande confiance et qui ont été faites à une époque où l'on n'hésitait pas à saigner les chlorotiques, avec la conviction qu'on leur était utile.

Pour Becquerel et Rodier, le chiffre de la fibrine qui est en moyenne normalement de 2,2 sur 1,000 chez la femme avec un minimum de 1,8 et un maximum de 2,5, a été trouvé par eux, chez les chlorotiques, le plus souvent augmenté avec le chiffre moyen élevé de 3,4. Ils l'ont vu même atteindre 5. Cependant, dans quelques cas, elle ne dépasse pas la moyenne.

Audral, dans les cas intenses, a obtenu la moyenne de 3,3.

Il est impossible de n'être pas frappé de la concordance entre les deux séries d'analyses.

Audral ajoute que le caillot est très ferme et très dense chez les chlorotiques et présente une couenne plus ou moins épaisse, ce qu'il attribue à la diminution du nombre des globules, cause qui agit incontestablement pour réaliser cette condition, mais se joint le plus souvent à l'hypérinose plus ou moins marquée.

Il est une autre cause de coagulation facile dans les vaisseaux des chlorotiques, indiquée je crois pour la première fois dans sa thèse par Proby (3). L'influence de la fatigue musculaire démontrée par la fréquence relative des thromboses, dans les veines des membres inférieurs, chez ces malades qui se sont livrés à un des efforts exagérés et répétés

(1) Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé et de maladie, 1844, p. 22 et 89.

(2) Andral. — Essai d'hématologie pathologique, p. 43.

(3) De la thrombose veineuse chez les chlorotiques. Thèse de Lyon, n° 473.

des muscles de ces membres. Attribuant la rigidité musculaire des animaux surmenés aux toxines produites par la désintégration agissant sur le plasma musculaire, il pense que ces produits de désassimilation sont un irritant de l'endothélium et produisent son inflammation, ainsi qu'avec Albert Robin on a pu leur attribuer les endocardites fréquentes coïncidant avec des fluxions articulaires chez les soldats surmenés, par exemple pendant la guerre de sécession des Etats-Unis, et la marche forcée de l'armée prussienne de Metz à Orléans, en 1870 (pseudo-rhumatisme de surmenage). Pour moi, il ne me paraît pas démontré que ces substances qui rendent les muscles rigides ne puissent, par leur diffusion dans le sang, augmenter sa coagulabilité, et nous indiquerons plus loin les présomptions qu'il y a en faveur de cette opinion.

Une autre condition certaine de coagulabilité plus grande est la présence dans le sang des chlorotiques d'une grande quantité d'hématoblastes (1).

Enfin, l'abaissement de la densité du plasma souvent jusqu'à 1025, dans la chlorose est encore une cause de coagulation facile.

Si nous tenons compte de toutes ces conditions, nous pourrons dire avec Proby : Le sang des chlorotiques est en imminence de coagulation.

Il est certain, malgré cela, que la paroi des vaisseaux intacts le maintient liquide, et qu'il faut une cause occasionnelle efficiente pour que la thrombose se réalise.

Cette cause est certainement parfois une altération de la paroi. Une observation de Pic (2) l'a démontré. La phlébite, avec destruction de l'endothelium et adhérence du caillot était évidente, mais il s'agissait d'une malade chlorotique depuis plusieurs années, profondément cachectique, dans des conditions hyponutritives spéciales.

Vaquez (3) croit à une lésion constante et récuse la valeur du témoignage d'un assez grand nombre d'observations présentées à la Société anatomique avec la mention : « Coagulation intraveineuse chez une chlorotique ; paroi du vaisseau saine ».

Rendu, d'après l'opinion qu'il a adoptée en dernier

(1) Hayem, du sang, p. 622.
(2) Province médicale, 1892, p. 556.
(3) Thèse citée.

lieu (1), croit toujours à une infection surajoutée. C'est encore actuellement une pure hypothèse, comme la nature infectieuse de la chlorose elle-même.

Serait-il trop irrationnel d'admettre que la lésion de la paroi peut être et est probablement une cause fréquente, mais que, dans quelques cas, la seule altération du sang puisse la déterminer, avec addition d'une seule cause occasionnelle : un exercice musculaire exagéré. Dans une observation de Perret, médecin des hôpitaux de Lyon, dans un autre cas publié par le Dr Laurencin, de Cluny, la phlegmatia alba dolens se déclara après un exercice musculaire exagéré, qui mettait spécialement en jeu les muscles de la jambe, car, chez deux malades, elle se produisit après une nuit passée à danser.

Ne pourrait-on croire à l'augmentation de la tendance, déjà très marquée, à la coagulation du sang par l'arrivée, par les veines musculaires ou les branches qui leur font suite, d'une grande quantité des principes coagulants qui agissent pour réaliser la rigidité musculaire, par coagulation du plasma que contiennent ces organes, lesquels rempliraient brusquement le même rôle envers le fibrinogène du sang ?

Quelques-uns des auteurs qui croient à la nécessité de l'altération de la paroi, Renaut (2), Proby (3), Vinay (4), pensent que cette altération n'est pas nécessairement très marquée, qu'il suffit d'une desquamation épithéliale comme celle qu'obtient Zahn par la simple percussion des vaisseaux mésentériques de la grenouille, laquelle entraîne l'arrêt des globules blancs et la formation d'un thrombus. Il suffirait même d'une lésion beaucoup moindre, d'une simple dégénérescence graisseuse, pour faire passer l'endothélium à l'état de corps étranger et lui enlever sa propriété essentielle de maintenir la fluidité du sang.

Peut-être toutes les causes que j'ai énumérées trouvent-elles dans une lésion de la paroi l'influence complémentaire nécessaire, mais il est certain que cette altération n'existe pas dans tous les cas. L'observation publiée par Rendu en 1857 (5) de thrombose de l'artère pulmonaire mortelle

(1) *Soc. méd. des hôp.*, 20 mars 1896.

(2) Renaut. — *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, 1880, p. 345.

(3) Thèse citée, p. 89.

(4) *Dict. de méd. et chir. prat.*, art. thrombose, p. 785.

(5) *Gaz. hebdomad.*, 22 avril 1857.

chez une chlorotique est absolument démonstrative à ce sujet. On peut affirmer, après l'examen scrupuleux qui fut fait des branches thrombosées, qu'il n'y avait aucune altération des parois et que l'endothélium était partout absolument intact.

Je doute, d'ailleurs, qu'une simple stéatose légère de l'endothélium puisse provoquer la coagulation.

D. — *Thromboses dues exclusivement à une lésion primitive du sang.*

Le scorbut a été étudié très rigoureusement, pendant le siège de Paris, par Chalvet, Hayem, Legroux, Laveran (1) et un grand nombre d'autres observateurs. Il nous présente un intérêt spécial au point de vue des coagulations intraveineuses.

La phlegmatia bien caractérisée, avec coagulation dans les grosses veines, y est observée parfois, mais on rencontre surtout à l'autopsie des coagulations dans les veines musculaires.

Les analyses de Busk, Laveran, Chalvet, Becquerel et Rodier ont démontré que, dans la grande majorité des cas, la proportion de la fibrine dans le sang y est plus considérable qu'à l'état normal.

Chalvet, qui a observé un grand nombre de malades, a constaté que, toujours, le sang se coagule en un caillot très dense, très rétractile, que la fibrine s'élève parfois à 4,5 p. 1.000 et ne descend pas au-dessous de 3. Dans deux cas de Laveran, le chiffre était de 3,26 et 3,84 ; Becquerel et Rodier (2) ont trouvé les chiffres de 4,1 ; 3,6 ; 3. Dans deux cas seulement observés par eux, la quantité était normale avec les chiffres de 2,6 et 2.

Hayem (3) a constaté dans un grand nombre de cas, par l'examen soit à l'état frais, soit après durcissement dans l'acide chromique et l'alcool, que les vaisseaux de tout ordre étaient parfaitement sains, et que quelques veines étaient oblitérées par de la fibrine englobant des globules. Il avait admis la présence de ces caillots comme étant un résultat

(1) Mahé. — Art. scorbut du *Dict. encycl.*, p. 139.

(2) Communications et discussion à la Société médicale des hôpitaux, *Gaz. hebdom.*, 1891, p. 219.

(3) Cité par Mahé d'après communic. à la Soc. de méd. des hôp.

cadavérique, mais Lasègue et Legroux ont constaté positivement l'oblitération des veinules musculaires par des caillots mous, noirs, non adhérents aux parois, occupant une étendue de plusieurs centimètres, sans autre altération des vaisseaux que quelques rares granulations graisseuses dans la paroi des capillaires.

Il semble démontré que cette maladie peut produire des thromboses sans altération des parois.

Si j'avais voulu suivre un ordre absolument logique, j'aurais dû ranger dans la catégorie qui nous occupe les cas de thombrose chez les chlorotiques chez lesquelles cet accident s'est produit, sans qu'il y ait aucune altération des vaisseaux oblitérés (cas de Rendu), ou dans les cas où l'on peut l'attribuer à l'action coagulatrice des toxines musculaires altérant le sang, mais je n'ai pas voulu séparer leur étude de celle des autres cas de thrombose chlorotique.

E. — *Pathogénie des thromboses marastiques proprement dites.*

Il paraît de plus en plus certain que les coagulations veineuses des cachectiques sont dans la majorité des cas dues à l'intervention des microorganismes, aussi m'en occuperai-je surtout en étudiant les thromboses infectieuses.

Je veux seulement examiner ici s'il existe des conditions qui pourraient rendre compte des cas où l'intervention des microbes est douteuse en considérant les circonstances où s'est produite la phlegmatia.

Au point de vue de la coagulabilité du sang chez les cancéreux, on admet généralement que le caillot qu'il fournit est eouenneux mais que la cause en est uniquement dans l'abaissement du chiffre des globules.

Les seules analyses de sang cancéreux que j'ai trouvées, sont celles d'Andral (1).

Dans deux cas de cancer du foie il a trouvé les chiffres élevés de 3,7 et 5 de fibrine pour 1000, un cas de cancer de l'utérus donne 5,7, mais il y avait des signes de péritonite, un autre cas de cancer de l'utérus donna le chiffre faible de 1,8. Dans 4 cas de cancer d'estomac, le chiffre était normal ou un peu faible.

On peut conclure que l'hypérinose peut se rencontrer, mais qu'elle est loin d'être la règle.

(1) *Hématologie pathologique*, p. 174.

La leucocytose fréquente quoique non constante dans le cancer cachectique peut-elle contribuer à rendre le sang plus coagulable? Vaquez ne lui attribue aucune action et pense que les thromboses sont aussi fréquentes quand elle existe que quand elle n'existe pas. Il n'appuie pas son assertion, ce me semble, sur une série suffisante d'observations.

L'abaissement de la densité du sang joue certainement aussi son rôle.

Il est possible enfin, et l'un de nos résultats expérimentaux le démontre, que chez quelques sujets les principes toxiques élaborés par le néoplasme indépendamment de toute intervention microbienne, puissent, en se répandant dans la circulation, réaliser une altération du sang qui le mette en imminence du coagulation ou même agisse plus directement pour réaliser la concrétion de la fibrine.

Malgré ces conditions, on peut admettre que le sang chez les cancéreux cachectiques est en imminence de coagulation beaucoup moins marquée que chez les chlorotiques.

Chez les leucocythémiques qui présentent parfois des thromboses, nous pouvons nous demander si la présence des globules blancs en excès peut par elle-même être la cause de cette complication.

Il ne me paraît pas que chez eux les leucocytes puissent avoir cette influence d'une façon bien active. L'étude attentive du sang de trois malades (1) m'a convaincu, ainsi que je l'ai exposé ailleurs, que les leucocytes chez ces sujets étaient en grande majorité des éléments avortés, mal constitués, ne possédant nullement les propriétés et très certainement la constitution chimique des leucocytes normaux. Il me paraît peu probable qu'ils puissent jouer un rôle actif coagulant.

En somme, les cas qu'on pourrait ranger parmi les coagulations réellement marastiques non liées à l'infection surajoutée sont rares, et il faudrait une nouvelle étude approfondie pour affirmer qu'ils présentent réellement cette nature.

Peut-être chez certains cancéreux en l'absence des conditions d'infection et d'un lieu de pénétration des microorganismes, soit par le fait de l'excès de fibrinogène quelquefois réel, soit par l'intoxication par les produits élaborés par le cancer, spécialement coagulants chez eux par eux-mêmes ou

(1) *Lyon médical*, 1887 et thèse Baissas, Lyon, 1888.

par une idiosyncrasie de constitution sanguine, pourrait-on admettre que les thromboses peuvent se produire sans infection surajoutée par exemple dans les cas où les thromboses se produisent à une période relativement peu avancée comme les deux observations citées par Trousseau dans sa clinique (1), l'une relative à un sujet encore vigoureux, opéré pour un cancer du testicule ne portant que des tumeurs de récidive dans les ganglions abdominaux, l'autre, où l'autopsie ne démontra qu'un petit anneau carcinomateux du pylore.

Peut-être faudrait-il hésiter avant vérification nouvelle à regarder comme atteints de phlegmatia par infection microbienne surajoutée quelques Brightiques et leucocythémiques, quelques cardiaques cachectiques chez lesquels on cherche vainement la porte d'entrée, mais la pathogénie de ces cas doit faire l'objet d'une nouvelle étude.

C'est chez ces sujets qu'il faudrait peut-être admettre avec Renaut et Vinay la simple dégénérescence de l'endothélium par trouble nutritif comme cause immédiate et provocatrice de la coagulation.

Mais Renaut a observé à une époque où l'attention n'était pas encore attirée sur les infections secondaires et peut-être, malgré les apparences peu favorables à l'introduction microbienne, ces cas rentreront-ils dans la catégorie des thromboses infectieuses quand on les aura étudiés plus attentivement.

F. — *Thromboses infectieuses.*

L'infection est la cause évidente de la grande majorité des cas de phlegmatia alba dolens. Il est impossible de le démontrer d'une façon plus péremptoire que ne l'ont fait Doleris (2) Widal (3) et surtout Vaquez (4). Le travail de mon éminent co-rapporteur est de beaucoup le plus important parce qu'il apporte des preuves de fait plus nombreuses et si solidement établies qu'on ne peut lui opposer aucune objection, puis parce qu'elles ont été fournies par des cas de maladies diverses et ont permis de généraliser d'une façon plus certaine cette pathogénie à un grand nombre d'états morbides où cette complication se produit.

(1) 2e édit., t. III, p. 661.
(2) Doleris. — Accid. infec. suite de couch., thèse de Paris, 1880.
(3) Thèse de Paris. 1889.
(4) Vaquez. — Thèse de Paris, 1890 et *Soc. de biol.*, 1891, p. 864.

Nous avons déjà vu d'autre part qu'il y a joint des démonstrations expérimentales irréfutables.

L'infection est la cause des coagulations vasculaires pathologiques, soit qu'il s'agisse de sujets en état puerpéral où cette pathogénie est la plus évidente, soit qu'il s'agisse de sujets atteints de maladies infectieuses qui ont peu de tendance par leur microbe propre à produire cette accident, mais qui réalisent pendant l'évolution proprement dite de cet organisme, ou alors qu'elle est terminée, un terrain favorable aux infections secondaires : la fièvre typhoïde, les fièvres éruptives, la pneumonie ; soit qu'il s'agisse de sujets porteurs d'autres localisations des microbes pyogènes comme les épanchements purulents de la plèvre, soit qu'il s'agisse de tuberculeux, parfois à une période précoce, plus souvent avancée par l'action sur les vaisseaux ou sur le sang du bacille de Koch, ou par celle des autres micro-organismes auxquels ils fournissent un si riche terrain de culture, soit qu'il s'agisse enfin de cancéreux cachectiques chez lesquels l'infection est souvent patente, démontrée.

S'il est hors de doute que la grande majorité des phlegmatia soit d'origine infectieuse, deux modes d'action peuvent se réaliser : 1° les microbes n'agissent qu'après une lésion de la paroi, c'est le mode le plus certain et le moins contestable. Toutes les observations de Vaquez, suivies d'autopsie, le démontrent péremptoirement. Dans tous ces cas la véritable culture microbienne s'est faite dans les vasa vasorum dans la tunique celluleuse et dans la tunique interne sous l'endothélium qui a été détruit. Le microbe a coagulé le sang, soit par le fait de la destruction de l'endothélium et de la suppression de son rôle anticoagulant, soit par l'action propre de ses produits solubles déjà indiquée par les expériences du même auteur et que je crois avoir mis complètement hors de doute par celles que j'ai exposées ; 2° le second mode d'action qu'on peut supposer est l'action directe coagulante du microbe sur le sang sans lésion de la paroi ou avec une lésion seulement consécutive à la coagulation. Elle paraît démontrée possible par ma seconde série d'expériences dans lesquelles l'action défensive de la paroi a été impuissante à empêcher l'action des toxines microbiennes dans les segments vasculaires.

Les faits nécroscopiques qui pourraient appuyer cette interprétation sont ceux où Doleris n'a trouvé de micro-orga-

nismes qu'au centre des caillots chez les accouchées atteintes de phlegmatia. Il faut supposer que dans les points où la circulation est ralentie, les micro-organismes circulant en grand nombre et mettant déjà le sang en imminence de coagulation, ont pu se réunir assez abondants pour produire autour d'eux ce phénomène par une quantité plus abondante de produits sécrétés.

Il est certain que le sang n'est pas un milieu de culture favorable, et que tous les expérimentateurs sont d'accord pour admettre qu'en dehors des microbes propres à ce liquide comme le parasite de la malaria, le spirilles du typhus récurrent et le bacillus anthracis, le sang sert plutôt de voie de transport que de milieu propre à la prolifération.

Mais il est des faits cliniques qui concordent peu avec les lésions primitives et nécessairement plus ou moins profondes de la paroi par une culture interstitielle. Ce sont d'abord les cas qu'on rencontre de temps en temps ou des phlegmatia limitées, dues à des coagulations dans de petits rameaux veineux, se produisent successivement par une sorte de métastase dans divers points de l'organisme, les tissus revenant rapidement à leur état naturel, dans les points primitivement atteints, pendant que d'autres régions sont affectées, forme dont les auteurs citent des exemples authentiques (1) et dont j'ai rencontré un cas.

Il me paraît rationnel d'admettre que chez ces malades, les microbes épuisent en un point leur action coagulatrice, sont englobés dans le caillot, mais dans un caillot peu consistant et composé de fibrine solubilisable, puis remis en liberté vont exercer la même action ailleurs. On ne peut supposer que la circulation se rétablirait facilement ainsi, si la paroi était lésée.

Il faudrait de nouvelles recherches pour démontrer que la coagulation que réalisent les microbes dans un segment vasculaire peut s'effectuer dans les vaisseaux par le même mécanisme, mais cette explication s'appliquerait bien à ces formes ambulantes des phlegmatia.

Enfin, il est des cas où l'absence de la lésion de la paroi dans une thrombose infectieuse peut être démontrée d'une façon positive, et j'en citerai un très convaincant plus loin.

(1) Observation de Trousseau et Peter, citée in thèse Gatay, Paris, 1895 et G. h. 1896, p. 133.

Il faut bien admettre que c'est par la seule action coagulante des microbes que la thrombose s'est produite.

Quoi qu'il en soit, ce sont les microbes pyogènes qui sont les agents les plus actifs de production des thromboses, et leur action est mixte. Le plus souvent, ils détruisent l'endothélium, agent anticoagulant, ils activent le processus de connexion du fibrinogène et agissent par leurs produits solubles comme le ferment de la fibrine, exceptionnellement ils agissent sur le sang seul.

Les thromboses sont une des lésions dues à un microbe actif, quand elles coïncident, ce qui est fréquent, avec des phénomènes d'infection généralisée, elles sont un des effets d'un microbe atténué quand elles restent la seule manifestation de l'état infectieux.

Les inoculations de Vaquez aux animaux le démontrent.

Les coagulations primitives sont constituées par des caillots blancs dits de battage au niveau des lieux de culture de la paroi. A mesure que le sang est arrêté par les mailles de la fibrine concrétée, le caillot devient mixte et formé de stratifications successives, alors que la circulation est simplement gênée et non totalement empêchée, d'où les couches diverses plus ou moins riches en leucocytes et plus ou moins colorées. Enfin la circulation est arrêtée et le sang immobilisé en amont se coagule de proche en proche jusqu'aux premières collatérales restées perméables à la fois par extension de la lésion de la paroi et par l'action croissante des *secreta* des microbes qui prolifèrent. Elle envahit plus ou moins loin les vaisseaux afférents. D'autres fois la coagulation naît à la périphérie dans un point où la lésion de la paroi affecte de petites branches et la veine forme également un cul-de-sac où le sang est immobile jusqu'aux premières branches où elles se jettent. Les points de thrombose primitive sont souvent multiples par suite des points multiples de phlébite microbienne.

Il est impossible de montrer avec plus d'exactitude et plus de détails que ne l'a fait Vaquez, les lésions de la paroi, la périphlébite précoce précédant la coagulation, la vascularisation anormale de la membrane externe envahissant la membrane moyenne et interne, les éléments embryonnaires de nouvelle formation, les fibrilles et cellules fusiformes jeunes de tissu conjonctif nouveau, le bourgeonnement de la paroi faisant saillie dans la cavité vasculaire, la coagulation

envahissant les vasa vasorum, les micro-organismes accumulés soit dans ces vaisseaux, soit sous l'endothélium, soit dans le tissu conjonctif néoformé des bourgeons du l'endoveine. Ce serait simplement répéter ce qu'il a si bien décrit que de s'étendre plus longuement sur tous ces détails.

Après cet exposé général sommaire de la pathogénie des thromboses infectieuses, nous passerons en revue les diverses catégories de cas où elles se réalisent, très sommairement, car ce serait rééditer des faits déjà exposés dans tous leurs détails et nous ne les rappellerons que dans la limite où cela est nécessaire pour en tirer les enseignements qu'ils comportent.

1° Le rôle des micro-organismes dans la phlegmatia puerpérale a trop bien été exposé par Doléris, pour que nous nous attardions a reproduire toutes ses observations il a constaté dans quelques cas seulement les cultures dans le centre du caillot seul, et le plus souvent les lésions de la paroi si bien étudiées par M. Vaquez dans tous leurs détails. C'est le streptocoque qui est l'agent producteur de cette complication.

Malgré le point de départ le plus souvent pelvien et utérin il est prouvé que des veines périphériques peuvent être affectées d'emblée. La coagulation peut se faire dans des veines très éloignées de l'utérus même dans les sinus cérébraux et Duckworth (1) en a cité récemment un cas chez une nouvelle accouchée.

2° Les suppurations pleurales justiciables d'un des microbes pyogènes, plus souvent du streptocoque, sont assez souvent compliquées de thromboses. Haushalter (2) en a cité un cas du plus grand intérêt où les thromboses se sont produites dans des artères, la sylvienne et la cérébrale antérieure, chez un enfant.

3° Le pneumocoque peut être l'origine de thromboses, plusieurs cas l'ont démontré.

Dans le cas publié par Claude (3), de thrombose des sinus chez un enfant athrepsique de deux ans, les caillots fournissent à la culture le staphylocoque blanc et le pneumocoque, le dernier ayant été constaté sur la paroi des veines throm-

(1) Société clinique de Londres, 6 janvier 1896.

(2) Revue médicale de l'Est, 1895 p. 15.

(3) Claude. — Revue des maladies de l'enfance, 1895, XIII p. 343 et G.h. 1896, p. 45.

bosées, puis le streptocoque se substituant aux autres les tuant dans les cultures, alors que la sérosité du poumon donnait le pneumocoque pur.

Cette observation montre que ce dernier peut agir seul ou par association avec d'autres microbes.

Ne pouvons-nous avec Dickinson (1) qui a observé aussi la phlegmatia comme complication dans la pneumonie voir dans l'hyperinose si marquée dans cette maladie une cause adjuvante ainsi qu'elle réalise les caillots du cœur droit, source parfois d'embolie pulmonaire.

4° Si la nature microbienne du rhumatisme légitime est absolument douteuse, on ne pourra mettre en doute celle du rhumatisme blennorragique; aussi les thromboses observées dans ce cas rentrent-elles absolument dans le cadre des coagulations infectieuses et sont-elles justiciables de la même pathogénie mixte. Il reste à déterminer si c'est le gonococcus ou un microbe surajouté qui agit.

5° Les thromboses consécutives à la tuberculose paraissent plus rares qu'on ne pourrait le croire en raison des conditions très favorables à la culture des microbes secondaires que réalisent les phtisiques. Le bacille de Koch lui-même peut s'implanter dans les parois vasculaires comme dans les parois de l'endocarde et sur le bord des valvules malgré la rapidité du courant. La preuve en est donnée par les endocardites tuberculeuses assez fréquentes étudiées par Perroud et dans lesquelles mon collègue Raymond Tripier a constaté le premier la présence de ce bacille.

L'observation V de M. Vaquez, où ce micro-organisme a été constaté présent à la fois dans la tunique interne de la veine, dépourvue de son endothélium, et dans le caillot au milieu d'un amas de leucocytes ne peut laisser de doute sur le rôle actif qu'il joue dans les thromboses.

Ce n'est pas toujours par altération de la paroi que ces thromboses sont produites chez les phtisiques, ainsi que le démontrera l'observation qui suit, dont on ne pourra, je crois, contester le grand intérêt, et qui nous permettra d'établir d'une façon positive l'existence des thromboses infectieuses avec intégrité du vaisseau.

Il s'agit d'une thrombose des sinus, localisation assez rare,

(1) Société clinique de Londres. 6 janvier 1896, G. H. 1896, p. 53.

chez un phtisique mort en 1880 dans mon service d'hôpital (1).

La principale valeur de ce cas réside dans le fait de l'intégrité absolue de la paroi du sinus thrombosé, constatée par le professeur Lemoine de Lille, alors mon interne, et dont le témoignage ne peut être récusé en raison de sa compétence spéciale en histologie.

La nature infectieuse de la coagulation soit par le bacille de Koch, soit par un microbe surajouté dans ce cas ne me paraît pas douteuse actuellement. Elle n'a pu être constatée à une époque où la microbiologie était à peine née.

Cette observation est assez importante pour m'autoriser à en reproduire les détails les plus intéressants au point de vue qui nous occupe.

Le malade atteint d'une lésion limitée aux deux sommets, constituée par de petites cavernes et des amas de granulations tuberculeuses, fut pris brusquement d'accidents épileptiformes et mourut dans le coma.

A l'autopsie, au niveau de la circonvolution frontale ascendante, un peu en avant du sillon de Rolando, le sinus longitudinal supérieure, normal ailleurs, présentait une augmentation de volume, une distension et une dureté anormales.

Les veines afférentes étaient dilatées. sinueuses, variqueuses sous forme d'ampoules par places sur toute la partie convexe du cerveau, sauf la partie antérieure du lobe frontal gauche, mais leur distension était partielle par des caillots laissant des espaces vides. En ouvrant le sinus longitudinal on le trouva rempli par un caillot peu homogène, çà et là gris sale puriforme, avec stries rouges, qui se prolongeait dans les veines afférentes où il alternait avec des caillots rouges. Les sinus latéraux étaient remplis des deux côtés par des caillots qui atteignaient jusqu'au trou déchiré postérieur à gauche, à droite jusqu'à la partie moyenne de la jugulaire interne. Deux foyers hémorragiques le long du sinus longitudinal supérieur s'étaient créés chacun une loge du diamètre d'une noisette par dissociation irrégulière des feuillets de la dure-mère. Le long de chaque veine dilatée existaient de nombreux petits foyers hémorragiques dans la substance grise.

La base du cerveau était saine. On ne trouvait aucune

(1) *Lyon médical*, an. 1880, t. XXXIII, p. 416.

granulation ou amas tuberculeux dans le cerveau ou les méninges. Les artères examinées avec soin étaient saines.

La surface interne de tous les vaisseaux thrombosés était libre et n'offrait aucune trace d'inflammation. L'examen microscopique montrait leur intégrité parfaite.

Le caillot était formé de couches concentriques de fibrine désagrégée entremêlée d'éléments figurés du sang plus ou moins décolorés.

Cette observation ne laisse rien à désirer comme précision sauf au point de vue bactériologique, mais la nature infectieuse me paraît évidente. Elle démontre que la lésion de la paroi quoique très fréquente, habituelle même, n'est pas absolument nécessaire pour que la thrombose se produise, et que les microbes peuvent par leurs sécréta (en concordance avec mes expériences), précipiter la fibrine dans les vaisseaux.

Il est certain que c'est le plus souvent un microbe pyogène et non le bacille de Koch qui détermine les thromboses chez les tuberculeux. Dans les obs. I et IV de la thèse de M. Vaquez, c'était le streptocoque, et c'est ce qui se rencontre le plus habituellement.

6° La thrombose consécutive à la fièvre typhoïde n'est pas due au bacille d'Eberth. Elle se produit plus ou moins tardivement à la fin ou après la période de défervescence ou pendant la convalescence, et est produite par le streptocoque. L'observation II de la thèse de M. Vaquez démontre ces faits.

J'ai observé un cas de mort subite chez un typhisant par thrombose étendue à siège tout à fait anormal car elle occupait la plupart des branches de l'artère pulmonaire dans un poumon. Je ne puis affirmer que, dans ce cas, l'artère fût saine ni qu'elle fût altérée.

Il est absolument certain que les thromboses des cancéreux sont habituellement consécutives à une infection surajoutée, M. Vaquez a trop bien développé les motifs qui doivent le faire admettre en les appuyant pour qu'on puisse les contester (1).

Si j'ai admis plus haut que cette pathogénie n'est peut-être pas celle de tous les cas de phlegmatia chez ces malades, c'est en m'appuyant sur l'effet coagulant du suc cancéreux

(1) Obs. III. de la Thèse citée.

que j'ai constaté par expérience, sur l'hypérinose que présentent certains de ces sujets et sur la possibilité d'attribuer à ces causes unies peut-être à l'altération de l'endothélium vasculaire par simple trouble de nutrition, ces coagulations quand les conditions d'infection semblent ne pas exister. Mais j'attends d'avoir l'occasion de vérifier cette supposition, prêt à l'abandonner si les faits lui sont contraires.

Il est un point très important qu'il faudrait élucider, c'est de se rendre compte des conditions qui rendent beaucoup plus fréquentes les thromboses dans le cancer de l'estomac que dans les autres localisations de cette dégénérescence, alors même que l'ulcération met dans ces derniers cas les sujets dans les mêmes conditions au point de vue de l'infection surajoutée possible.

Je ne résumerai pas de nouveau les conclusions à tirer de cette étude. Elles sont explicitement indiquées dans l'énumération que j'ai faite des diverses catégories de thrombose pathologique d'après leur pathogénie certaine ou probable, et des conditions générales ou spéciales qui président à leur production.

Si mes propositions indiquent quelques points encore douteux à vérifier et quelques restrictions à apporter aux lois admises, elles n'enlèvent nullement leur valeur à des faits positifs constatés par les observateurs éminents qui ont étudié cette question.

Leurs affirmations sont absolument conformes à la vérité dans la majorité des cas, mais il y a quelques exceptions, et de nouvelles observations sont nécessaires pour en déterminer exactement les conditions productrices.

DEUXIÈME QUESTION

DES

COAGULATIONS SANGUINES INTRA-VASCULAIRES

PAR LE

Dr HENRI VAQUEZ

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

Nous n'avons pas l'intention de présenter ici une étude complète des coagulations sanguines intra-vasculaires. Faire une revue des connaissances actuelles sur les points encore litigieux, indiquer les voies nouvelles dans lesquelles les recherches sont entrées, donner un aperçu de ce qui a été fait déjà et de ce qui reste à faire encore, tel a été notre but. Les livres classiques et les diverses monographies ayant trait à ce sujet se chargeront de renseigner plus exactement le lecteur sur bien des questions de détail que nous avons volontairement laissées de côté. Aussi, nous sommes-nous borné à réunir dans trois chapitres différents ce qui a trait à l'étude :

1° Des causes de la coagulation du sang dans les vaisseaux ;

2° De l'évolution anatomique des coagulations sanguines intra-vasculaires ;

3° Des manifestations cliniques générales de la thrombose vasculaire.

CHAPITRE PREMIER

Des causes de la coagulation du sang dans les vaisseaux.

Les hypothèses les plus diverses ont été émises par les auteurs relativement au mode de production des coagulations intravasculaires. Le plus souvent, elles n'ont été que le reflet des doctrines médicales régnantes ; c'est ainsi qu'imbu de cette idée que le sang, pour rester liquide doit être perpétuellement en mouvement, on fit, pendant longtemps, jouer aux conditions mécaniques le rôle le plus important dans la pathogénie des coagulations sanguines formées sur le vivant. Les caillots trouvés dans les anévrysmes résultent, pensait-on, du ralentissement du courant sanguin ; par analogie, les caillots qui oblitéraient les veines devaient provenir d'une cause semblable. Comme il était difficile d'admettre que le ralentissement fut limité au vaisseau oblitéré, c'est à l'état général modifié par certaines maladies que l'on imagina d'attribuer la cause même de la formation des caillots. On sait comment, en exagérant les idées de Virchow, certains auteurs tentèrent d'établir et de légitimer une théorie dite mécanique de la thrombose.

D'autres observateurs, que ne pouvaient satisfaire de telles hypothèses, recherchant au lieu d'origine de la coagulation sanguine la cause pathogénique de cette dernière, trouvèrent dans le vaisseau lui-même des lésions capables d'expliquer l'altération du sang et sa précipitation en caillot. A trente ans de distance, Cruveilhier (1) admit l'action de la phlébite, Patry (de Saint-Maure) (2) celle de l'artérite, pour rendre compte de la coagulation du sang

(1) Cruveilhier. — Traité d'anat. path., t. II.

(2) Patry (de Saint-Maure). — De la gangrène des membres dans la fièvre typhoïde. — Arch. génér. de Méd., 1863.

dans le vaisseau. Il n'est pas douteux que ces auteurs, en mettant à son rang le rôle de la paroi artérielle, expliquaient d'une manière plus satisfaisante, sinon tous les phénomènes de la thrombose intravasculaire, du moins un des plus importants, à savoir la raison de sa localisation. Les études modernes n'ont fait que confirmer cette manière de voir.

Enfin les altérations du liquide sanguin, supposées réelles bien qu'encore hypothétiques, ont, de tout temps, été invoquées pour expliquer la fréquence de la coagulation chez certains malades. Vogel (1), en signalant l'hyperinose et l'inopexie comme causes prochaines de la coagulation, s'est-il adressé à de purs fantômes ; n'y a-t-il pas derrière ces mots une signification cachée qui se dévoile aujourd'hui ? C'est ce que nous allons tenter d'élucider en étudiant tour à tour :

Le rôle des conditions mécaniques ;

Le rôle des altérations du sang ;

Le rôle des lésions de la paroi vasculaire ;

dans le phénomène de la coagulation du sang dans les vaisseaux.

Rôle des conditions mécaniques.

Deux raisons peuvent être invoquées pour expliquer la coagulation du sang au sortir des vaisseaux : 1° son passage du mouvement au repos ; 2° son contact avec un corps étranger (paroi des vases, etc.). On a supposé pendant longtemps que la première de ces raisons, supposée suffisante pour expliquer la coagulation du sang in vitro, pouvait aussi rendre compte du phénomène de la coagulation sur le vivant. Virchow (2) et, après lui, M. Lanceraux (3), ont tenté d'établir des lois mécaniques de la thrombose reposant sur le ralentissement du sang dans certaines maladies. Nous allons voir que la physiologie expérimentale et la pathologie n'admettent pas une conception aussi exclusive des phénomènes.

Un premier point paraît aujourd'hui définitivement acquis : le ralentissement, l'arrêt même complet du sang ne déterminent pas de coagulation intravasculaire aussi longtemps que cette condition mécanique spéciale agit seule. Or, il

(1) Vogel. — Störungen der Blutmischung. — Hand der spec. Path. und Therapie, t. I, 1854.

(2) Virchow. — Handb. der spec. Path. und Therapie. — Erlangen, 1854, und Gesam-Abhand. zur wissen. Medicin, Frankfurt, 1856.

(3) Lancereaux. — Traité d'anat. path., t. I.

n'est pas facile de réaliser l'expérience qui confirme cette proposition, car l'arrêt du sang dans un vaisseau ne peut se faire sans que le vaisseau ne subisse des altérations profondes de ses parois, ce qui modifie complètement les données. Tackrah (1) et Scudamor (2) au commencement du siècle, ont montré que le sang immobilisé entre deux ligatures sur la jugulaire ne se coagulait pas immédiatement. Brücke (3), reprenant ces expériences en 1857, arrivait à cette conclusion : que le sang finit par se coaguler dans le segment veineux, mais que cette coagulation coïncide toujours avec le début de l'altération des parois du vaisseau. On sait enfin que Zahn (4), voulant étudier le mode de formation et d'accroissement des thrombus, pensa tout d'abord que ceux-ci pouvaient apparaître par le simple effet du ralentissement du sang dans le vaisseau. Plus tard, il s'aperçut que ces thrombus débutaient toujours en des points qu'un examen minutieux montrait avoir été lésés, alors que rien, à l'œil nu, ne semblait indiquer l'existence de ces lésions. Fr. Glenard (5) a repris, en 1875, les expériences de Brücke et les a confirmées; enfin Baumgarten (6), dans une revue critique de haute valeur sur les théories de la thrombose, a définitivement établi que le ralentissement du sang, à lui seul, ne suffisait pas à en provoquer la coagulation. Il faut qu'une autre condition intervienne : « Suivant moi, dit-il en conclusion, et le nombre d'expériences que j'ai faites m'autorise à parler de la sorte, la coagulation du sang n'est pas causée par l'arrêt de la circulation. Elle réside le plus souvent dans une de ces trois causes : ligature trop serrée du vaisseau qui en aura altéré les parois ; usage d'une double ligature qui, de même aura produit une altération des tuniques en en gênant la nutrition ; ou bien, par suite de fautes contre l'asepsie, pénétration de pus ou d'agents virulents qui auront également causé des altérations des tuniques vasculaires ».

Nous ne rappellerions pas que nous avons nous-même entrepris des recherches analogues dans une série d'expé-

(1) Tackrah. — On blood, 1817.

(2) Scudamor. — Essay on blood, 1824.

(3) Brücke. — Virchow's Arch., XII, 1857, p. 81.

(4) Zahn. — Untersuch. über Thrombose (Virchow's Arch. Bd. LXII, 1874, pp. 81-124.

(5) Fr. Glenard. — Contribution à l'étude des causes de la coagulation spontanée du sang à son issue de l'organisme. — Paris, 1875, thèse.

(6) Baumgarten. — Berlin, Klein, Wochens, 14 juin 1886.

riences rapportées d'autre part, si nous n'avions pas cherché à les compléter par des études nouvelles dont nous désirons dire quelques mots (1).

Dans des conditions d'asepsie absolue, telles que Baumgarten s'est efforcé de les réaliser, l'arrêt du sang dans un vaisseau ne provoque pas sa coagulation. En est-il de même lorsque le milieu sanguin est lui-même infecté? C'est une question que nous nous sommes posée et que nous avons essayé de résoudre.

Armin Köhler (2), en 1877, a longuement étudié les rapports de l'infection purulente et de la thrombose, mais ses expériences sont défectueuses car il injectait du pus en nature ou tout autre liquide infecté et le traumatisme qu'il faisait subir au sang jouait, à coup sûr, le rôle capital dans les lésions de thrombose qu'il obtenait. Lui-même d'ailleurs compare ses résultats à ceux observés à la suite d'injections de sang dissous ou de sérum. Nous avons procédé d'une autre manière. Après avoir injecté à un chien un 1/2 cc. de culture de staphylocoques, nous dénudions les vaisseaux fémoraux à droite et à gauche. D'un côté, nous lésions la paroi interne du vaisseau au moyen d'une pointe d'acier introduite par une collatérale ; de l'autre, nous déterminions simplement un ralentissement du courant sanguin par l'application de deux fils plats modérément serrés à quelques centimètres de distance. Tandis que le premier procédé détermine des altérations persistantes que nous étudierons d'autre part, le second ne provoque aucune modification du vaisseau. Ainsi donc, *même en opérant dans un milieu septique, le simple ralentissement du courant sanguin, sans altération préalable de la paroi, n'est pas un motif suffisant pour que le sang se coagule dans le vaisseau.*

Si, abandonnant le domaine de l'expérimentation, nous envisageons les faits que nous fournissent l'anatomie pathologique et la clinique, nous voyons combien le ralentissement du courant sanguin est difficile à invoquer dans la pathogénie des coagulations intravasculaires. Comme le fait remarquer Baumgarten, il est fréquent de trouver vides de thrombus les petits anévrysmes, les diverticules veineux, les

(1) Vaquez, in Clinique de la Charité, 1894.

(2) Ar. Köhler. — Ueber Thrombose und Transfusion Eiter und. septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment. — Dorpat, 1877.

grosses dilatations artérielles, et cependant à leur niveau, le courant du sang est certainement très ralenti. D'autre part, les chirurgiens ont montré que la stagnation presque complète du sang dans un vaisseau ne suffisait pas à provoquer sa coagulation. La compression prolongée d'une artère saine n'est pas suivie de la formation d'un thrombus à moins que cette compression elle-même n'altère les parois du vaisseau. Enfin, il n'est plus possible d'admettre aujourd'hui que la phlébite et l'artérite se localisent sur les vaisseaux d'après des lois hypothétiques de tension minimum ou de courant ralenti. J. Renaut (1) a fait justice de ces conceptions erronées; nous même avons montré combien fréquemment elles se trouvaient en défaut devant les faits, et, en ce qui concerne les artérites, Brault (2) a tout récemment montré que les lois mécaniques de leur localisation n'étaient rien moins que formelles « La topographie des lésions dans chaque fait est surtout remarquable par son irrégularité. »

Si le ralentissement du courant sanguin n'est pas tout dans le phénomène de la coagulation du sang dans les vaisseaux il ne s'en suit pas pour cela qu'il ne puisse être quelque chose; c'est la réalité et le degré de cette influence qu'il s'agit d'évaluer.

L'expérimentation et la clinique nous indiquent bien que dans un certain nombre de circonstances, la coagulation du sang dans les vaisseaux se produit d'autant plus facilement que le courant sanguin est plus lent. Lister (3) badigeonnant une surface endothéliale avec de l'ammoniaque, déterminait la production d'un thrombus limité en ce point, il remarqua en même temps que la coagulation était plus volumineuse quand le sang stagnait au niveau de la surface lésée.

Dans les expériences que nous avons faites sur la réparation des vaisseaux après lésions expérimentales, il nous a toujours paru que les coagulations se déposaient plus facilement lorsque l'on avait eu le soin de ralentir la circulation au point artificiellement lésé. De même, si l'on veut reproduire des infections localisées des vaisseaux par injection préalable de cultures microbiennes, les expériences sont plus facilement suivies de résultats positifs si l'on ralentit la circulation au niveau des segments vasculaires en

(1) Renaut. — De la plegm. alba dolens. — Revue médicale, 1880.
(2) Brault. — Les artérites, leur rôle en pathologie. — Paris, 1896.
(3) Lister. — On the coagulation of the blood. — But. M. J. Loudon, 1891.

expérience. Il faut dans ce cas avoir soin de laisser des fils plats suffisamment longtemps pour que la modification soit durable et d'autre part, il faut que ces fils soient très modérément serrés pour ne pas gêner outre mesure la circulation dans les parois du vaisseau. C'est de la sorte que nous avons pu reproduire les expériences de Gilbert et Lion (1), de Weichselbaum, de Thérèse (2), de Pernice (3) etc., en opérant avec des cultures de staphylocoques ou de streptocoques, mais il ne faut pas oublier que la lésion préalable du vaisseau est absolument nécessaire.

En clinique nous retrouvons des faits analogues. Alors que des thrombus fibrineux se déposent volontiers au niveau d'altérations localisées de la paroi interne des vaisseaux, on voit au contraire que la circulation reste libre dans des artères ou dans des veines rétrécies, même quand leurs parois, épaissies sur une plus ou moins grande étendue, diminuent le calibre des vaisseaux au point de ralentir à ce niveau le courant sanguin. M. Letulle nous a montré des veines atteintes de phlébite chronique totale sans trace de coagulation. Le rétrécissement concentrique de ces vaisseaux, pas plus que les dilatations partielles que les altérations chroniques peuvent déterminer, ne sont capables de provoquer le dépôt de thrombus, s'il n'y a pas de lésions concomitantes de la tunique interne. Mais si de pareilles altérations se produisent, des coagulations apparaîtront immédiatement et elles seront alors persistantes, très souvent meme oblitérantes. Enfin, n'est-il pas de fait clinique plus probant que celui tiré de l'évolution des anévrysmes et de leur traitement par la compression. Lorsqu'un anévrysme se guérit spontanément, c'est par un procédé analogue à celui dont nous venons de fixer les étapes expérimentales; lorsqu'on essaie de le guérir par la compression, c'est encore au même processus que l'on fait appel : ralentissement du courant sanguin dans un vaisseau lésé. Les cas où cette thérapeutique a réussi ont dû leur heureuse terminaison aux conditions que nous venons de signaler; malheureusement, comme on le sait, de pareils succès sont loin d'être constants.

(1) Gilbert et Lion. — Soc. Biologie, 12 oct. 1889.

(2) Thérèse. — Etude anat. pathol. et expérimentale des artérites secondaires aux maladies infectieuses. — Paris, 1893.

(3) Pernice. — Ricerche intorno alla etiologia del l'Arterite. — Palermo, 1895,

Le mode d'action du ralentissement du courant sanguin a été étudié par Eberth et Schimmelbusch (1), dans une série de recherches expérimentales des plus importantes. Ces auteurs se sont tout d'abord attachés à connaître la physiologie normale du sang circulant. On sait que les éléments figurés ne sont pas entraînés de la même façon par le torrent circulatoire. Tandis que les globules rouges sont de préférence au centre du vaisseau, là où le courant est le plus rapide, les leucocytes au contraire restent au voisinage des parois, à la périphérie du courant et si l'on provoque un arrêt subit de la circulation on détermine une accumulation presqu'immédiate des globules blancs, sous forme d'amas, en contact avec la paroi interne (expériences de Zahn (2), de Pitres (3), etc.). Si l'expérience est pratiquée sur un vaisseau de moyen calibre, surtout si l'on a eu soin de faire au préalable une lésion de la paroi si minime qu'elle soit, on verra apparaître au pourtour de cette lésion un grand nombre de leucocytes accompagnés de granulations plaquettes ou hématoblastes de Hayem, sur la nature desquelles nous aurons à revenir et qui semblent jouer un rôle important dans la coagulation. Le ralentissement a donc favorisé l'apparition des phénomènes habituels du début de toute coagulation en disposant certains des éléments figurés du sang de la façon la meilleure pour qu'un thrombus soit promptement édifié : mais il faut pour cela une lésion préalable du vaisseau, car Eberth et Schimmelbusch disent formellement, après bien d'autres auteurs : « Le ralentissement seul, sans conditions adjuvantes, à quelque degré qu'il détermine l'arrangement des leucocytes ou des plaquettes en séries ou en amas, ne provoque pas pour cela la coagulation du sang dans les vaisseaux ».

En résumé donc, le ralentissement du courant sanguin n'a qu'un rôle accessoire ; qu'il fasse sentir son effet sur la circulation en général ou sur un segment vasculaire, il n'est pas à lui seul générateur de thrombus : mais, si le vaisseau est au préalable altéré d'une façon banale ou sous l'influence d'une cause infectieuse, il favorisera la précipitation du sang en caillot et l'accroissement progressif du thrombus ainsi formé.

(1) Ebert et Schimmelbusch. — Die Trombose nach Versuchen und Leichenbefunden. — Stuttgart (Enke), 1888.

(2) Zahn. — Loc. cit.

(3) Pitres. — Recherches expérimentales sur le mode de formation et sur la structure des caillots qui déterminent l'hémostase. — Arch. de phys., 1876, p. 236-246.

Rôle des altérations du sang.

Le sang peut-il, sous l'influence de certains états patho logiques, subir des modifications telles que des coagulations intravasculaires puissent spontanément apparaître ? Certains auteurs l'ont pensé et Vogel (1) avait jadis réduit à deux, l'hypérinose et l'inopexie, les altérations que les maladies, la cachexie notamment, font subir au sang. « Ces mots, comme l'a dit M. Troisier (2), ne servaient qu'à masquer notre ignorance », celle-ci est-elle toujours aussi complète, ou bien faut-il admettre au contraire que les conceptions de Vogel ne reposent sur rien de réel, c'est ce que nous allons examiner.

Le sang ne possède pas dans toutes les espèces animales un degré semblable de coagulabilité. On sait par exemple que chez le chien, la thrombose vasculaire apparaît rapidement alors qu'elle est beaucoup plus tardive chez le cheval. Dans certaines conditions, chez des sujets de même espèce, le degré de coagulabilité est variable ; dans l'hémophilie, les caillots sont lents à se former ; enfin, chez le même individu, suivant les départements vasculaires que l'on observe, on pourra constater des anomalies surprenantes ; c'est ainsi que le sang des capillaires reste liquide, exposé à l'air à sa sortie de l'organisme, il ne se coagule que très tardivement.

D'autre part, les expérimentateurs ont montré que l'injection de certaines substances facilitait la coagulation du sang, tandis que d'autres la retardaient pour un temps plus ou moins long.

Il résulte de ces données, que les variations de la faculté coagulatrice du sang sont réelles et qu'elles peuvent jouer un rôle plus ou moins important dans la formation des thrombus intravasculaires. On comprendra facilement que cette notion ne puisse nous avoir été fournie que par l'expérimentation, il n'est cependant pas sans intérêt de savoir si les conclusions auxquelles on est arrivé, ne sont pas capables d'être transportées dans la clinique.

Les substances que l'on a injectées dans le sang pour en modifier la coagulabilité sont des plus diverses. On a pris tout d'abord des liquides empruntés au sang lui-même. Divers auteurs ont étudié les effets du sérum du sang emprunté soit

(1) Vogel. — Loc. cit.
(2) Troisier. — Phlegmatia alba dolens. — Paris, 1880

à un animal de même espèce, soit à un animal d'espèce différente. Naunyn (1) s'est servi de sang dissous; Panum, Landois, Ponfick (2), Kohler (3), Hayem (4), ont varié ces expériences de façons diverses, etc. Enfin, Wooldrige (5), Lilienfeld (6) et d'autres auteurs ont extrait de divers organes : pancreas, thymus, testicules, des substances capables de produire des thromboses massives. Si l'on s'en tient à cette série d'expériences, on peut bien admettre que l'injection a introduit dans le sang des substances chimiques analogues au ferment de Schmidt ou qui même pouvaient le contenir; on sait en effet que les propriétés coagulatrices de certaines matières albuminoïdes sont admises sans conteste, puisque le chauffage à 57-58° du sérum qui détruit ces matières, détruit aussi le pouvoir coagulateur du sérum; on peut alors, dans ce cas, injecter, sans danger, le sérum d'une espèce étrangère (Hayem). Dans ces diverses conditions, l'action de ces différents ferments sur le sang s'expliquerait facilement.

Dans une autre série d'expériences, Recklinghausen (7), Eberth et Schimmelbusch (8), Silbermann (9), ont employé les agents chimiques les plus divers (éther, acide pyrogallique, sublimé, etc.). Silbermann, qui a surtout étudié les thromboses d'origine toxique, est arrivé à provoquer des coagulations sanguines après injection de borate de soude à des doses de plus en plus fortes, mais ces coagulations étaient presqu'entièrement limitées au domaine des capillaires. On ne pouvait pas, dans ces cas, penser à des embolies, car il n'y avait pas de caillots préformés, l'auteur rapproche ces accidents de ceux observés dans l'empoisonnement par le phosphore où les thromboses capillaires sont également fréquentes.

(1) Naunyn. — Untersuchungen uber Blutgerinnung. — Arch. f. exper. Patho., 1875, B. 1, S. 1.

(2) Ponfick. — Virch. arch., B. LX, 1874.

(3) Kohler. — Loc. cit.

(4) Hayem. — Du sang et de ses altérations anatomiques. — Paris, 1889.

(5) Wooldrige. — Passim; notamment : Arch. f. Anat. und Phys.-Phys. Abth., 1888 et The coagulation question. — J. Physiol. Camb. 1889.

(6) Lilienfeld. — Arch. fur Physiologie (Du Bois-Reymond), p. 115-128-550-556, 1892; id. p. 560-566, 1893.

(7) Recklinghausen.

(8) Eberth et Schimmelbusch. — Loc. cit.

(9) Silbermann. — Ueber intravitale Blutgerinnungen, etc. — Deuts. med. Woch., 1888, XIV, p. 504 et assemblée des médecins et nat. allemandes, 1888, in sem. medicale, p. 382.

Les accidents constatés à la suite de l'injection de ces diverses substances présentent une grande analogie. S'il est fréquent de voir les injections de sérum provoquer la formation de thromboses étendues, il n'en est cependant pas toujours ainsi, et dans les expériences de Kohler et d'Hayem des tromboses capillaires multiples ont été souvent notées. Or, si la présence de substances albuminoïdes, jouant le rôle de ferments, peut être invoquée pour expliquer dans ces cas la formation des thrombus, il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit d'agents chimiques semblables à ceux que Silbermann et les autres auteurs ont employés, il faut alors admettre que ces ferments fibrinogènes se trouvaient dans le sang en expérience et que les substances injectées ont mis simplement en œuvre leur puissance. Cette hypothèse, défendue par de nombreux auteurs, semble avoir un fondement réel.

Le problème qui se présente alors consiste à savoir quelles sont les parties du sang, sérum ou éléments figurés, qui sont capables, sous certaines influences, de fournir les ferments de la coagulation. M. Hayem (1) a pensé jadis pouvoir faire jouer le rôle principal aux substances coagulatrices contenues dans les globules rouges. La lécithine, que ceux-ci renferment, a un pouvoir coagulateur énergique, comme Wooldrige l'a montré, et tout corps capable de la mettre en liberté favoriserait par cela même la coagulation. Pekelharing (2) admet que les globules rouges contiennent une nucléo-albumine capable de provoquer la thrombose ; cette nucléo-albumine se retrouverait dans d'autres corps que les hématies et elle jouirait alors de la même propriété. Les idées récemment émises par Vlassow (3) sont en rapport avec cette conception. Cet auteur va même plus loin et il croit pouvoir démontrer que la nucléo-albumine, qui est un des corps constitutifs des globules rouges, abandonne ceux-ci au début même de la coagulation pour constituer alors les plaquettes ou hématoblastes de Hayem qui en seraient uniquement constitués. Ces éléments deviendraient de la sorte les agents intermédiaires de la coagulation. Nous verrons ultérieurement que cette dernière hypothèse est loin d'être démontrée.

(1) Hayem. — P. 322.

(2) Pekelharing. — Uber die Bedenkung der Kaeksalze, etc. — Berlin, 1891 et Amsterdam, 1892.

(3) Vlassow. — Unterschungen uber die histologischen, etc. — Beitrage zur patholo. Anat. und allg. Pathol., Bd. XV, 1894.

Pour d'autres auteurs, et leur opinion paraît fortement motivée, ces nucléines se trouveraient principalement dans les leucocytes et les plaquettes qui en dérivent. Les travaux, de Griesbach (1), de Kossel (2), de Lilienfeld (3), sont trop techniques, pour que nous puissions les rappeler ici ; qu'il nous suffise seulement de savoir que, pour Lilienfeld, on pourrait trouver dans la substance chimique de certains éléments figurés du sang des substances dissemblables bien qu'unies entre elles dont certaines seraient coagulatrices, tandis que d'autres seraient anticoagulatrices. Pekelharing paraît être arrivé au même résultat ; tout récemment MM. Dastre (4), Gley, Contejean, ont repris cette étude de l'accélération ou du retard de la coagulation à la suite des injections de gélatine, de peptone, etc. M. Contejean (5), est resté attaché à cette idée que ces substances diverses ne déterminent des modifications de la coagulation que par l'intermédiaire des divers agents chimiques contenues dans le sang lui-même ; d'autres ont pensé que ces actions diverses nécessiteraient l'influence du foie (Gley et Pachon).

Il ne faut pas oublier non plus que des changements dans la quantité des sels terreux contenus dans le sang peuvent en modifier la coagulabilité. Le rôle des sels de chaux si bien mis en évidence par Hammarsten (6), Green (7), est maintenant démontré depuis les travaux d'Arthus et Pages (8), bien qu'on ne sache pas dans quelle limite leur variation modifie les qualités fibrino-plastiques que ces sels possèdent. Pour Pekelharing, ils n'agiraient que par une sorte d'action de présence, et leur absence empêcherait le dédoublement des substances chimiques des nucléo-albumines qui seul conduit à la coagulation.

Nous ne pouvons pénétrer plus avant dans l'étude des combinaisons chimiques et des actions réciproques des divers substances plasmatiques qui ont pour conséquence

(1) Griesbach. — Arch. f. Anat und. Phys. (Phys. Abtheil.) 1892, H. 1 et 2, S. 115, cent. fur med. Wissen, XXX, 1892.

(2) Kossel. — Neuere untersuch, uber die Blutgerinnerung. — Berl., K. Woch., 1893, XXX.

(3) Lilienfeld. — Loc cit.

(4) Dastre, Gley et Pachon, etc. — Voir Soc. Biologie, 1895-1896. passim.

(5) Contejean. — Arch. physiol., 1895.

(6) Hammarsten. — Ups. lak, 1892.

(7) Green. — J. physiol. Cambridge, 1887.

(8) Arthus et Pages. — Arch. physiol., 1890.

une augmentation ou une diminution des propriétés coagulatrices du sang. C'est affaire aux chimistes et aux physiologistes d'arriver à fixer d'un façon exacte les causes prochaines de la coagulation du sang dans ses diverses variétés ainsi que la nature des influences qui peuvent agir sur elles. Contentons-nous de rechercher quels profits on peut tirer pour la pathologie humaine des connaissances nouvelles acquises par les travaux que nous venons de rappeler.

Le nombre des maladies dans lesquelles la coagulation du sang est nettement en rapport avec la cause même de la maladie est jusqu'à présent des plus restreint ; il semble cependant que dans certaines intoxications il se produise des thromboses vasculaires directement causées par l'altération même du liquide, c'est ainsi que Silbermann a comparé les thromboses capillaires produites par le phosphore et l'arsenic à celles provoquées expérimentalement par les injections d'éther, d'acide pyrogallique etc. Tout récemment dans un cas d'empoisonnement par l'acide pyrogallique, rapporté par M. Dalché (1), M. Brault a trouvé les capillaires et les grosses veines du rein remplies de coagula avec poussière pigmentaire donnant la réaction ferrugineuse.

Certains auteurs ont affirmé que le venin des serpents pouvait provoquer la formation de thrombus fibrineux, mais cette question est loin d'être résolue.

Les accidents prochains et redoutables provoqués par les brûlures étendues, ont été attribués par certains auteurs à la formation de thromboses vasculaires principalement dans le domaine de la petite circulation, (Klebs (2), Ponfick (3), Silbermann (4), Welti (5), Salvioli (6). Il y aurait alors deux sortes de phénomènes: 1° phénomènes mécaniques liés à des thromboses progressivement envahissantes et pouvant déterminer des complications emboliques ; 2° phénomèmes chimiques et toxiques en rapport avec la mise en liberté soudaine des substances contenues dans le plasma sanguin, substances dont nous venons de mettre en relief le rôle à la fois toxique et coagulateur.

(1) Dalché. — Soc. méd. des Hop, séance 22 mai 1896.
(2) Klebs. — Hand. f. path. An. 1868 et Tagebl. d. Natur. Munchen, 1877.
(3) Ponfick. — Berl. Kli. Woch. 1876, 1877, 1883.
(4) Silbermann. — Virchow's. Arch. Bd. 419.
(5) Welti. — Zurich, 1889, Centr. f. allg. Path., Bd. 1, n° 17.
(6) Salvioli. — Virchows arch., Bd. 125.

Quoique née d'hier, la question du rôle de l'influence des agents infectieux sur la coagulation a fourni déjà des résultats intéressants, nous savons que dans certaines conditions les micro-organismes contenus dans les capillaires peuvent précipiter la fibrine autour d'eux et déterminer la formation de petits thrombus (Durand-Fardel (1), Weigert, Neuhauss) (2) ; dans ces différents cas l'action coagulante peut être attribuée aux toxines microbiennes.

Si nous résumons les enseignements fournis par ces différentes données, bien qu'imparfaites encore, nous voyons que, s'il paraît acquis que des agents physiques ou chimiques (chaleur, poisons, toxines,) sont capables de produire des coagulations sur le vivant, par simple altération du sang, ces coagulations cependant ne dépassent pas le domaine des capillaires ; elles ne ressemblent ni par leur aspect, ni par leur composition, aux thromboses des grands vaisseaux survenues dans le cours des maladies infectieuses.

Pour rendre compte de ces derniers accidents, il paraît bien certain que l'on ne peut s'adresser d'une façon exclusive à l'influence des modifications du sang; tout au plus celles-ci pourraient-elles favoriser la thrombose. Mais les variations de la coagulabilité dans le cours des diverses maladies n'ont pas encore été étudiées. M. Hayem la suppose augmentée après l'ingestion de certains médicaments ; d'autre part, il fait remarquer que celle-ci ne dépend pas de la plus ou moins grande quantité de fibrine contenue dans le sang. Pour avoir des notions exactes sur ce sujet, il faudra s'adresser à d'autres considérations, dont nous avons exposé les principales. Il est cependant légitime de supposer que, sous l'influence de certaines maladies infectieuses, des modifications analogues à celles que l'on a provoquées expérimentalement peuvent se produire ; elles agiraient alors soit par les toxines propres à l'agent infectieux, soit par la mise en liberté de certains corps albuminoïdes contenus dans le sang lui-même, et augmenteraient, de la sorte, son degré de coagulabilité. L'action serait analogue à celle des nucléo-albumines étudiées par Lilienfeld et Pekelharing ; il serait même intéressant de savoir s'il n'y a pas une relation à établir entre le

(1) Durand-Fardel. — Contribution à l'étude de la tuberculose du rein. — Paris, 1886.

(2) Weigert. — Die anatomischen Wegen des Tuberkelgiftes. — Berl. Klin. Woch, 1884.

degré de résistance des éléments du sang et l'aptitude à la thrombose. Mais ce ne sont là que des vues d'avenir, sans démonstration actuelle possible. Il ne sera permis de s'engager dans cette voie qu'à la suite des chimistes et des physiologistes, pour lesquels de pareils problèmes sont encore pleins d'éléments inconnus.

Rôle de la paroi.

Il y a, entre le sang circulant et la paroi du vaisseau qui le contient, un rapport intime qui se traduit, en pathologie, par une réciprocité morbide évidente. Les agents infectieux empruntent le chemin des parois des vaisseaux pour pénétrer dans le courant sanguin (Weigert) et le sang infecté réagit à son tour sur les parois vasculaires pour y provoquer des inflammations diffuses ou localisées. « Le sang chargé de principes irritants, a dit Cruveilhier, enflamme les parois veineuses, et le premier phénomène de cette inflammation, c'est la coagulation du sang. » Il nous reste donc à étudier les rapports de la thrombose vasculaire avec les altérations de la paroi des vaisseaux.

L'influence quasi-mystérieuse de la membrane vasculaire interne sur le sang circulant a toujours frappé les observateurs. Dans le cours des temps, et suivant les progrès de la science, c'est toujours elle qu'on invoque, avec des formules nouvelles, pour expliquer la persistance de la liquidité du sang. Pour Hewson, la paroi n'a qu'un rôle isolant et ne sert qu'à préserver le sang du contact de l'air. Pour Brücke, elle a un pouvoir fluidifiant véritable. Albini pense, de même, que la paroi sécrète une substance jouissant de la propriété de maintenir le sang liquide, alors que, pour Schmidt, elle agirait plutôt en absorbant d'une façon constante les ferments coagulateurs en dilution dans le sang. Si la paroi interne vient à disparaître, ou si elle s'altère au point de perdre ses propriétés vitales, le sang se coagule à l'endroit où le vaisseau est altéré. Cette conception, si simple en théorie, ne devait pas trouver facilement sa démonstration, en dehors des faits expérimentaux, dans le domaine de l'anatomie pathologique et de la clinique.

Cruveilhier, en effet, abordant le problème de la pathogénie des coagulations intravasculaires, admet bien qu'il y a

une inflammation préalable de la membrane interne des veines, mais il n'en donne pas de preuves certaines. Il écrivait à une époque ou l'importance de la phlébite était partout signalée, il lui paraissait logique d'admettre que celle-ci devait jouer un rôle primordial dans le phénomène de la coagulation du sang sur le vivant. Lorsque Virchow (1), à son tour, étudia la phlébite et la thrombose, il ne put rejeter l'idée qu'une cause locale déterminait la précipitation du sang à l'endroit où le vaisseau était affecté. « Des modifications générales du sang ou de la circulation peuvent être aussi invoquées, dit-il, mais elles agissent toujours par l'intermédiaire d'un processus local » ; et cependant il ajoute, comme contre-partie : « Avant de voir l'inflammation se manifester sur la paroi vasculaire, nous trouvons un caillot au début ». Nous savons que c'est de cette phrase qu'est née la doctrine de la thrombose primitive, qui devait si longtemps occuper une place considérable dans la science. Jusqu'en 1874, en effet, l'idée que la coagulation du sang sur le vivant reconnaissait pour cause une altération préalable du liquide, aidée par le ralentissement de la circulation, régnait sans conteste ; mais, à cette époque, Vulpian (2) témoignait que la voie dans laquelle on était entré ne lui paraissait pas conduire à une compréhension raisonnable des phénomènes. « Les coagulations marastiques sont-elles vraiment spontanées, dit-il, leur formation n'est-elle pas précédée par le développement d'un état morbide des parois des veines ? » Pour cet auteur, une altération préalable des vaisseaux pouvait seule expliquer qu'une coagulation se produisît en un point déterminé. Il lui paraissait légitime d'admettre que l'endophlébite précédait la thrombose. Cette conception, mise encore en doute pour les coagulations intraveineuses, n'était plus discutée pour la pathogénie des coagulations artérielles ; car, chose curieuse, alors même que la doctrine de la thrombose artérielle par ralentissement semblait acceptée par tous les auteurs, M. Lancereaux, qui avait été en France son plus dévoué défenseur, enseignait cependant que la thrombose artérielle n'était pas spontanée et qu'elle était précédée des phénomènes de l'artérite. Depuis ce temps, les rapports de l'endartérite et de l'endophlébite avec les coagulations intravasculaires ont été maintes fois prouvées, et cependant, pour

(1) Virchow. — Pathol. cellulaire, 1874.
(2) Vulpian. — Cours de la Faculté, 1874.

les affirmer d'une façon définitive, ce n'est pas aux constatations anatomo-pathologiques que nous devons nous adresser ; il faut avoir recours à l'expérimentation qui, seule, nous permet de suivre pas à pas, et dès son début, la formation des caillots au contact des vaisseaux altérés.

Lister a donné le premier dans une expérience très simple, la preuve de l'influence des lésions de la paroi sur la coagulation du sang circulant. Cet auteur, badigeonnant avec de l'ammoniaque une certaine portion de la paroi interne d'un vaisseau, vit un caillot rudimentaire se développer au point irrité. L'expérience a été reprise maintes fois en modifiant ses conditions, ainsi que les agents de l'irritation et toujours elle a donné les mêmes résultats. C'est ce qui résulte des recherches nombreuses d'Eberth et Schimmelbusch... En résumé, l'inflammation ou la disparition de la couche la plus superficielle de la membrane interne des vaisseaux détermine la précipitation du sang au point irrité, et le thrombus ainsi produit est analogue à celui qui se dépose au pourtour d'un corps étranger introduit dans le vaisseau. Nous savons que dans ce dernier cas, le coagulum peut augmenter progressivement de volume mais qu'il ne persiste pas si le séjour du corps étranger n'est que de peu de durée. Il en est de même dans le cas d'altération de la paroi du vaisseau ; la desquamation ou l'inflammation de la tunique interne agissent donc comme le ferait un corps étranger et, ainsi que nous le verrons plus loin la coagulation qui s'est déposée au niveau du point altéré, ne persiste pas si la lésion elle-même se répare rapidement.

L'action de la paroi peut être interprétée de diverses façons ; pour certains auteurs, la membrane interne n'agit que par ses propriétés physiques, et tout corps capable de présenter les mêmes conditions de glissement au sang pourra au besoin jouer un rôle identique à celui de la membrane interne des vaisseaux.

Ainsi présentée, cette proposition n'est pas acceptable pour deux raisons : la 1re c'est que, en réalisant aussi complètement que possible les conditions de l'expérience, le sang ne s'en coagule pas moins ; la 2e est tirée de ce fait, que la disparition de la surface la plus superficielle de la membrane interne des vaisseaux n'est pas fatalement suivie de la coagulation du sang. Examinons ces deux objections.

1° Freund (1) s'est fait le défenseur d'une théorie spéciale de la coagulation du sang ; pour lui, l'adhérence des éléments figurés du sang à tout corps quel qu'il soit, met en œuvre leur propriété coagulatrice. Les parois des vases, les corps étrangers quelconques, la tunique interne du vaisseau altérée ou irrégulière facilitent l'adhérence et provoquent par là la coagulation. Par contre, toute substance capable de remplacer par ses propriétés physiques, la paroi interne des vaisseaux sains doit empêcher la coagulation. Cet auteur a tenté d'appuyer cette théorie sur un nombre considérable de faits expérimentaux, notamment en enduisant de corps gras, huile, vaseline, etc., la paroi des vases destinés à recevoir le sang; dans nombre de cas il est arrivé à retarder la coagulation, mais non à l'empêcher complètement. De toute part des faits contraires à sa théorie ont été rapportés, notamment par M. Hayem (Expériences de Barrier) et plus récemment par Lilienfeld. M. Mayet (2) a repris le même sujet; la conclusion la plus intéressante de ses recherches est la suivante : plus un corps non organisé est souple et membraneux plus la coagulation est tardive à son contact.

Il est évident que, parmi toutes ses propriétés, la paroi interne des vaisseaux possède aussi des propriétés physiques nécessaires au fonctionnement régulier de la circulation du sang. Toutes les fois qu'on réalisera artificiellement, d'une façon aussi parfaite que possible, l'ensemble de ces conditions physiques on aura chance de retarder la coagulation ; mais on ne pourra le faire d'une façon indéfinie, car aucun corps inerte n'est capable de présenter toutes les propriétés de l'endothélium vasculaire. Les expériences de Freund, de Mayet et des autres auteurs ne prouvent que cela et rien de plus. Aussi les recherches faites dans cet ordre d'idée paraissaient-elles ne présenter qu'un médiocre intérêt.

2° S'il y avait encore un doute, il ne pourrait subsister devant ce fait, que la disparition certaine bien que momentanée de l'endothélium des vaisseaux n'est pas forcément suivie d'une coagulation du sang à son niveau.

(1) Freund. — Ein Beitrag zur Kenntniss der Blutgerinnung. — Cent. f. med. Wiss, 1886.

Ueber die Ursachen der Blutgerinnung. — Wien. med. Blätt, 1891.

Der Gerinnung des Blutes (dans le livre de Limbeck : Grundniss einer Klinischen Pathologie des Blutes). — Iena, 1896.

(2) Mayet. — Association française pour l'avancement des sciences. — Limoges, 1890.

Jadis, on pensait que toute lésion d'un vaisseau ne pouvait se réparer que par l'intermédiaire d'un caillot. Cependant Cornil et Ranvier (1), parlant des modes de cicatrisation veineuse à la suite de la saignée n'attachent qu'une minime importance à la production d'un caillot ; et de fait, bien que la précipitation du sang au niveau du point lésé soit assez constante, elle n'est pas absolument nécessaire. Eberth et Schimmelbusch l'ont constaté et nous même l'avons souvent vérifié après eux. Dans la majorité des cas, les choses se passent comme dans l'expérience suivante : Si l'on isole un gros vaisseau et qu'on fasse pénétrer une pointe d'acier stérilisée dans son intérieur par une collatérale pour provoquer des lésions plus ou moins profondes de la paroi interne de ce vaisseau, on détermine la formation d'un petit thrombus sur toute l'étendue de la surface lésée, mais principalement au pourtour de cette surface. Rarement le thrombus proémine dans l'intérieur, à moins que le traumatisme n'ait altéré le vaisseau et surtout qu'il n'ait été suivi d'un épanchement de sang si minime soit-il entre les parois. Le caillot ainsi formé disparaît rapidement ; on n'en trouve plus de trace quand la lésion vasculaire est réparée.

De nouvelles preuves de cette proposition peuvent être tirées des expériences en apparence contradictoires faites sur la ligature des vaisseaux. On sait combien cette question a préoccupé et à juste titre les chirurgiens. Ceux-ci, dans le but pratique d'étudier le processus de l'hémostase, ont fait des recherches nombreuses sur les effets des lésions des veines et des artères, sur la compression, la ligature et la torsion des vaisseaux. Récemment encore ces problèmes ont été abordés simultanément en Angleterre par Ballance et Edmunds (2), Delépine (3) et Dent (4); en France, par Forgue et Bothezat (5). La conclusion qu'on en peut retenir est que le vaisseau se répare par ses propres moyens; s'il n'y a qu'une lésion de la paroi interne sans participation des autres tuniques, le caillot peut faire défaut et l'oblitération du vaisseau

(1) Cornil et Ranvier. — Histologie pathol., t. 1.

(2) Ch. Ballance et W. Edmunds. — Londres, 1891. — Traité de la ligature des grosses artères.

(3) Sheridan Delépine. — Assoc. medic. Britann. (Dublin, 1887) — Sem. méd., p. 331.

(4) Delépine et Dent. — Londres, 1891. — In Sem. méd., 1891, p. 231.

(5) Bothezat. — Contribution à l'étude de la chirurgie des artères. — Th. Montpellier, 1893.

s'obtient alors par l'accolement de ces parois. Mais il faut ajouter que cette oblitération est souvent tardive; Ballance et Edmunds dans leurs expériences ont trouvé l'artère non oblitérée après 58 et même 73 jours; aussi faut-il admettre, contrairement à l'opinion de ces auteurs, avec Holmes (1), Delépine, Forgue et Bothezat que la ligature sans déchirure des tuniques n'a aucun avantage immédiat et qu'elle peut être périlleuse. Au contraire, la thrombose vasculaire apparaît surtout dans les cas où le fil est tombé lentement, tandis que le caillot est peu solide lorsque le fil tombe très rapidement; en un mot, plus le traumatisme a de durée, plus le caillot a chance d'apparaître et de persister.

De ces considérations nous pouvons tirer la conclusion suivante :

Toute altération de la membrane interne des vaisseaux n'est pas ipso facto suivie de la formation d'un thrombus fibrineux, bien que ce soit le fait le plus fréquent ; la coagulation née dans ces conditions, suit la fortune de la lésion vasculaire et il n'y a de coagulation persistante que quand il y a une altération persistante de la paroi. Nous verrons d'autre part, que les raisons qui font que la lésion vasculaire persiste, résident dans la nature même de la lésion ou dans toutes les conditions qui, gênant la nutrition des vaisseaux empêche par cela même la restitutio ad integrum (2).

Si nous interrogeons maintenant les faits anatomiques, tels qu'ils se présentent à notre observation, nous verrons qu'ils réalisent avec une grande perfection toutes les conditions favorables à la production et à la persistance des thromboses vasculaires, conditions que l'expérimentation reproduit si difficilement. Dans l'immense majorité des cas, en effet, la thrombose reconnaît pour cause une endo-vascularite, lésion qui, par son origine infectieuse habituelle et la lenteur de son évolution est essentiellement génératrice de coagulations intra-vasculaires.

La relation pathogénique que nous venons de signaler après avoir été longtemps mis en doute est aujourd'hui hors

(1) Holmes. — Note sur la ligature des grandes artères. — Assoc. médic., Britann, 1890. — In Sem. méd., p. 287.

(2) Nous rappellerons seulement les recherches de Durante, sur l'importance de l'intégrité des parois vasculaires pour la réparation des lésions de la tunique interne.

de tout conteste. On sait maintenant que des coagulations d'abord pariétales puis successivement envahissantes et enfin oblitérantes, accompagnent habituellement les lésions de la membrane interne des vaisseaux. L'anatomie pathologique fournit à chaque instant à qui veut les voir les preuves de cette relation.

On comprend qu'il ne soit pas souvent donné de surprendre la thrombose vasculaire à son début au moment où le sang se dépose dans un vaisseau profondément enflammé ou même dépouillé de son endothélium. Cependant il est parfois possible d'assister au début même du processus ; dans la profondeur des petits anévrysmes alors que les caillots commencent à apparaître, il est facile de surprendre sur le fait la lésion endothéliale et la coagulation sanguine qui l'accompagne ; dans le cours de l'endartérite aiguë on trouve quelquefois des ulcérations superficielles ou fongueuses qui se recouvrent d'une couche de fibrine adhérente (Cornil), enfin au milieu des plaques calcaires qui caractérisent l'endartérite chronique on voit des pertes de substance localisées ou des pertes conduisant au centre de pustules athéromateuses au niveau desquelles l'endothélium vasculaire a disparu. En ces points on constate souvent la présence d'un reticulum fibrineux, retenant dans ses mailles les éléments figurés du sang.

Le plus habituellement cependant les choses ne se passent pas ainsi, et c'est sous des coagulations plus ou moins anciennes que l'on doit retrouver les altérations vasculaires qui leur ont donné naissance. Il importe alors de faire porter l'examen au point où la coagulation a débuté, là où elle est certainement adhérente, là où elle plonge pour ainsi dire par sa racine même dans les parois du vaisseau. En tout autre lieu on risquerait de ne trouver que des altérations vasculaires minimes sans aucun rapport apparent avec l'étendue et l'épaisseur des coagulations, et c'est ce qui a conduit certains auteurs à nier l'existence de ces lésions. Lorsqu'il s'agit de coagulations artérielles, comme celles-ci sont souvent plus localisées, parfois simplement pariétales, on risque moins de faire fausse route et l'on est presque fatalement conduit au lieu d'origine même de la coagulation. Ces raisons font qu'on n'a jamais songé à invoquer la modification de la vitesse du courant pour expliquer la thrombose artérielle et que celle-ci a toujours été rattachée à l'artérite. Nos travaux ont eu

simplement pour but de montrer que la thrombose veineuse devait s'expliquer d'une façon analogue.

Si donc en tenant compte des précautions d'examen que nous venons d'indiquer, on recherche l'état de la paroi au-dessous de la coagulation vasculaire originelle, on y constatera toujours l'existence d'une lésion de la tunique interne. Bourgeons endartéritiques ou endophlébitiques avec endothélium altéré ou absent, multiplication des éléments de la surface, etc., ou autres altérations caractérisant un stade plus avancé de la lésion, le tout témoignant d'une inflammation plus ou moins persistante, non transitoire en tout cas, de la membrane interne du vaisseau : telles sont les modifications les plus habituelles de la paroi au niveau de la coagulation. Qu'il s'agisse des artères ou des veines, l'aspect des lésions au début est le même, leur évolution sera identique. Pour certains auteurs, l'altération de l'endothélium peut aller jusqu'à sa disparition complète : « au niveau des caillots les plus récents des phlegmatia cachectiques, dit M. Renaut, j'ai toujours trouvé l'épithelium desquamé ». Cette disparition n'est pas nécessaire, et l'altération profonde de l'endothélium vasculaire, caractérisée par le gonflement de la surface interne avec les plaques saillantes à contours plus ou moins réguliers que celle-ci présente, sont bien capables de provoquer la précipitation du sang au contact de la paroi. L'endothélium ainsi altéré a perdu ses propriétés physiques et biologiques, c'est un corps inerte, peut-être moins encore, car il porte en lui la propriété nocive qui a donné naissance à l'endovascularite, c'est-à-dire l'infection.

L'introduction en pathologie de la notion de l'infection a précisé nos idées sur la pathogénie des coagulations intravasculaires. On a bientôt reconnu qu'elle semblait expliquer la plupart de ces coagulations, soit par l'action directe des germes pathogènes indifférents ou spéciaux, soit par l'action toxique secondaire que ceux-ci provoquent. Les voies et moyens sont doubles : tout d'abord l'infection détermine des modifications chimiques du milieu sanguin, qui dans certains cas favorisent la production des coagulations sanguines et dont nous nous sommes occupé précédemment ; en second lieu, elle provoque des altérations localisées du système vasculaire, artères ou veines, notamment de leur paroi interne, et ces altérations deviennent la cause directe de la coagulation. C'est ce que nous allons maintenant étudier.

Les relations de l'artérite et de la phlébite avec l'infection sont suffisamment établies à l'heure actuelle pour n'avoir pas à les rappeler. Elles ont pour les appuyer un ensemble de preuves qui suffit: la constatation habituelle de leur apparition dans le cours de maladies infectieuses, la mise en évidence au point affecté des micro-organismes responsables, la reproduction expérimentale de la lésion lorsqu'on se met dans les conditions de la maladie. Pour la question spéciale qui nous occupe, il nous suffira de connaître quel est la nature de l'altération vasculaire produite par l'infection et comment celle-ci conduit à la coagulation du sang.

La lésion vasculaire de l'infection est essentiellement de l'endovascularite, c'est-à-dire qu'elle atteint presque d'emblée, en tout cas d'une manière prédominante, la tunique du vaisseau en rapport avec le sang. Avant que le mot d'infection fût prononcé, Cornil et Ranvier avaient admirablement décrit la nature des lésions de l'artérite aiguë, et depuis les anatomopathologistes et les expérimentateurs ont pu les retrouver avec Hayem (1), Barié (2), Rattone (3), Therèse (4), Crocq (5), Pernice, Brault, etc. Plus tard, Troisier, Widal (6), nous-même et d'autres encore, avons assimilé les lésions de la phlébite à celle de l'artérite. La structure microscopique des bourgeons endophlébitiques et endartéritiques est actuellement bien connue, et, dans nombre de cas, on a retrouvé au point même d'origine de la coagulation les micro-organismes que la maladie y avait déposés (7).

De toute part, les recherches des observateurs ont été confirmatives, et nous ne pouvons rappeler ici en détail toutes les constatations qui ont établi définitivement les rapports de l'endovascularite avec la maladie infectieuse qui l'a provo-

(1) Hayem. — Progrès Médical, 1875.

(2) Barié. — Contribution à l'histoire de l'artérite aiguë, etc. — Rev. medecine, 1884.

(3) Rattone. — Della arterite tifosa. — (Morgagni, octobre 1887).

(4) Therèse. — Loco cit.

(5) Crocq. — Contribution à l'étude expérimentale des artérites infectieuses. — Arch. de méd. expérim., 1894.

(6) Widal. — Essai sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. — Th. Paris, 1889.

(7) Vaquez. — De la thrombose cachectique. — Th. Paris, 1890. — Période préoblitérante de la phlébite des cachectiques. — Soc. Biologie, 19 déc. 1891. — Phlébite non oblitérante chez un tuberculeux cachectique. Evolution générale des phlébites. — Société anatomique, juin 1892. — Phlébite des membres. — In Clinique méd. de la Charité (Professeur Potain), 1894.

quée. Nous avons de plus suffisamment insisté sur ce fait, que l'absence de microbes pathogènes au niveau de la coagulation ne plaidait pas contre l'origine infectieuse de celle-ci ; bien des causes l'expliquent ; tout d'abord, il est souvent difficile de reconnaître exactement le point de départ de la thrombose ; d'autre part, les micro-organismes disparaissent assez rapidement des tuniques vasculaires atteintes ; lorsque la thrombose date de plus de quelques jours, les recherches sont souvent stériles. Achalme (1)a insisté, sur ce fait, et récemment M. Vincent (2), a également montré que l'ancienneté de la coagulation rendait les constatations négatives ; il ne faut pas oublier non plus que les toxines microbiennes peuvent, suivant les cas, agir comme les agents infectieux eux-mêmes. C'est de cette façon que s'expliqueraient les altérations vasculaires consécutives à la diphtérie (Thérèse, Pernice). D'un autre côté, il ne faut pas croire non plus que la présence du micro-organisme au niveau d'une coagulation intravasculaire établisse par elle-même leur rôle pathogène dans la précipitation du sang en caillots. Ces considérations n'ont d'ailleurs ici qu'un intérêt secondaire ; il nous suffit de savoir, et cela est prouvé d'une façon surabondante, que, dans l'immense majorité des cas, l'endophlébite et l'endartérite dépendent étroitement de l'infection.

La nature et l'évolution de l' endovascularite infectieuse reproduisent, d'une façon indéniable, les conditions que l'expérimentation nous a montré être nécessaires pour la formation de coagulations intra-vasculaires. Elles se caractérisent, comme nous le savons, par des lésions marquées de la partie la plus superficielle de la tunique interne ; Cornil et Ranvier, Brault après ces auteurs, considèrent cette topographie des lésions comme tout à fait spéciale à l'artérite aiguë. Que l'endothélium disparaisse au début même des altérations ou qu'il présente seulement les modifications déjà signalées, c'est-à-dire l'hyperplasie des cellules fixes de l'endartère ou de l'endoveine, cela n'a qu'une importance médiocre, car la nature même de cette hyperplasie, la disparition de l'état lisse des vaisseaux sont capables de provoquer la précipitation du sang en caillots. Zahn, Ponfick, ont pensé que les transformations

(1) Achalme.— Considérations pathogéniques et anatomiques sur l'érysipèle et ses complications. — Th. Paris, 1893.

(2) Vincent.— Etude bactériologique des thromboses dans la fièvre typhoïde. — Congrès de médecine. — Bordeaux, 1892.

spécifiques subies en certains cas par l'endothélium pouvaient suffire pour lui faire jouer le rôle d'agent provocateur de la coagulation. C'est ce que Renaut a exprimé en disant : « La propriété de précipiter la fibrine est générale à toutes les surfaces recouvertes d'un endothelium modifié ».

La lésion dont nous venons d'esquisser la nature histologique présente ce second caractère, extrêmement important au point de vue de la production et de l'accroissement des coagulations intravasculaires, d'être une lésion non transitoire et, sinon persistante, tout au moins de quelque durée. Cela résulte de ce fait que la cause pathogène qui a déterminé la lésion primitive prolonge habituellement son action pendant un temps plus ou moins long, et, très souvent aussi, de ce que le mode spécial d'envahissement du vaisseau met obstacle à la réparation rapide de l'altération de la tunique interne ; mais cela demande quelques explications.

Certains auteurs ont soutenu que l'infection atteignait directement la tunique interne des vaisseaux, et que le sang, en passant, « abandonnait les micro-organismes sur la paroi comme un fleuve se débarrasse de ses impuretés sur la rive ». La chose, dans certaines conditions, ne paraît pas tout à fait impossible. Wyssokowitch (1) a accepté cette idée, émise par Klebs ; il a montré qu'après l'injection de bacilles tuberculeux dans le sang du lapin, on pouvait retrouver des bacilles dans les cellules endothéliales des vaisseaux. Arnold (2), Neisser (3) et Metchnikoff (4) ont mis en relief le rôle des stomates intercellulaires dans la pathogénie des infections vasculaires. Les choses semblent pouvoir relever de cette interprétation quand il s'agit de thromboses des petits vaisseaux, mais il ne paraît pas qu'il en soit toujours ainsi, et les faits expérimentaux semblent plaider contre cette conception des phénomènes. Nous avons déjà dit que pour reproduire une sorte de greffe infectieuse sur les parois d'un vaisseau, il fallait faciliter sa localisation en lésant, au préalable, la paroi interne. Toutes les fois que, dans nos expériences, nous avons voulu procéder autrement, les résultats ont été négatifs. Therèse, Crocq, Pernice n'ont pas été

(1) Wyssokowitch. — Zeitsch. für Hygiene, 1886.

(2) Arnold. — Arch. de Virchow, 1876, t. XLVI.

(3) Neisser. — Arch. de Virchow, 1881, t. LXXXIV.

(4) Metchnikoff. — Leçon sur la pathologie comparée de l'inflammation, 1892.

plus heureux ; aussi ce dernier auteur se contente-t-il de signaler comme une exception unique le cas d'artérite spontanée rapportée par Gilbert et Lion dans leurs expériences. Ce rôle du traumatisme apparaît souvent en clinique, et l'on voit fréquemment des localisations infectieuses se faire en des points d'un vaisseau antérieurement atteint. Dominici (1) a rapporté récemment un cas de pneumococcie généralisée dans lequel des plaques d'endartérite chronique avaient provoqué la formation de bourgeons endartéritiques récents, avec présence de pneumocoques en ces points ; mais ces cas sont toujours exceptionnels, et lorsque le vaisseau artériel ou veineux est sain il faut, le plus souvent, qu'une cause intervienne pour provoquer, en un certain point, la localisation des lésions de l'endovascularite. Cette cause réside habituellement, selon nous, dans l'envahissement précoce des vasa vasorum chargés d'assurer la nutrition du vaisseau.

Kœster (2) et H. Martin (3) ont insisté sur l'importance du rôle joué par les vasa vasorum dans l'évolution des lésions vasculaires. Tout récemment Brault s'est élevé contre l'interprétation, pour lui trop exclusive, de ces auteurs, et son autorité est certainement d'un grand poids, mais les objections de Brault ne peuvent pas non plus nous conduire à nier les résultats obtenus de divers côtés par l'examen des lésions microbiennes de la vascularite infectieuse aiguë. De tous côtés, on a constaté que les agents infectieux envahissaient les vasa vasorum d'une façon précoce et que cet envahissement était, pour le moins, contemporain de l'apparition des lésions de la tunique interne. Aussi, en se souvenant des belles expériences de Durante (4) sur l'influence de l'état des parois des vaisseaux dans la réparation de leurs lésions, on est conduit à considérer comme prépondérante l'altération préalable des vasa vasorum. Mais, à ce sujet, deux hypothèses ont été émises, et toutes deux, suivant les cas, sont également plausibles.

Pour certains auteurs en conformité avec l'opinion de Kœster, c'est l'agent infectieux qui pénètre dans l'épaisseur des tuniques, par la voie des vasa vasorum. Pour d'autres au

(1) Dominici. — Soc. anatom., 15 nov. 1895.

(2) Kœster. — Berl. Klin. Woch., 1876.

(3) H. Martin. — Rev. médec., 1881.

(4) Durante. — Recherches expérimentales sur l'organisation du caillot dans les vaisseaux. — Arch. de physiologie, 1872.

contraire, qui s'attachent de plus près aux idées de Durante et H. Martin, la pathogénie des lésions vasculaires serait différentes ; les vaso vasorum interviendraient dans l'évolution des vascularites aiguës par leur influence ischémiante comme elles interviennent dans les vascularites chroniques par leur rôle dystrophique. Cette hypothèse paraît bien fondée lorsque l'on voit l'oblitération précoce des vasa vasorum dans le cours des artérites et des phlébites infectieuses, et il est arrivé souvent à Widal, à Thérèse, à Pernice et à nous-même de trouver des thromboses infectieuses dans les vasa vasorum au début même de la thrombose des gros vaisseaux. On a invoqué aussi d'autres influences ; Thérèse, Crocq fils, Pernice, pensent que les toxines microbiennes jouent dans certains cas un rôle extrêmement important en agissant sur les capillaires vasculaires et sur les vasa vasorum, comme le font d'autres poisons connus (Plomb, alcool). D'une façon ou de l'autre, la lésion nutritive de la paroi artérielle agirait pour provoquer et entretenir l'endovascularite.

Quelles que soient les hésitations que l'on puisse encore avoir à ce sujet, on n'en arrive pas moins à conclure que l'infection détermine des lésions fréquentes du système vasculaire, artères et veines, et que ces lésions ont deux caractères tout à fait spéciaux : 1° leur siège toujours identique au niveau de la tunique interne et de la partie la plus superficielle de cette tunique ; 2° la durée plus ou moins longue de leur évolution. Ne sont-ce pas là les deux raisons principales que l'expérimentation nous a montré être nécessaires et suffisantes pour provoquer et entretenir la formation de thromboses intravasculaires ?

Arrivé au terme de cette étude pathogénique des coagulations sanguines intravasculaires, nous nous résumerons en disant :

La thrombose relève de causes diverses : une est primordiale, les autres sont accessoires. Les conditions accessoires résident dans les modifications chimiques et physiques du sang (vitesse du courant sanguin, altérations biochimiques du plasma et des éléments figurés) ; ces conditions sont, dans l'immense majorité des cas, incapables de provoquer par elles seules la précipitation du sang dans les vaisseaux ; à ce titre, la thrombose spontanée n'existe pas.

La condition nécessaire et souvent suffisante de la throm-

bose intravasculaire réside dans l'altération du vaisseau en contact avec le sang.

La coagulation peut n'être qu'un phénomène transitoire lorsque l'altération de la paroi interne seule efficace n'est elle-même que transitoire, elle ne survit pas alors à la réparation du vaisseau, elle peut même faire défaut.

L'altération persistante de la membrane interne accompagnée de la disparition de l'endothélium provoque la formation d'un thrombus qui est également persistant. A défaut de la disparition de l'endothélium certaines lésions spécifiques de la paroi interne caractérisée par les phénomènes de l'endovascularite détermine de même la production d'un caillot qui, d'abord pariétal, peut devenir ensuite oblitérant.

Le processus infectieux qui agit sur les parois des vaisseaux pour y produire des lésions localisées et durables, et sur le sang pour en modifier les propriétés, est par ce fait et au plus haut degré générateur de coagulations sanguines intravasculaires.

CHAPITRE II

Evolution anatomique des coagulations sanguines intravasculaires.

Les coagulations sanguines intra-capillaires sont rares, d'ordinaire multiples et par conséquent peu compatibles avec une longue survie ; ainsi leur évolution anatomique est-elle mal connue. Elles sont massives, oblitérantes, d'aspect noirâtre et présentent d'ordinaire l'aspect du sang coagulé in vitro. Elles n'ont guère été étudiées que dans le domaine de la circulation pulmonaire et on s'est plus occupé des lésions parenchymateuses déterminées par elles, que d'elles-mêmes. Nous aurons occasion de revenir sur ce sujet.

Les coagulations sanguines des petits vaisseaux, artériels et veineux, sont déjà mieux connues. Cependant les lésions viscérales qu'elles commandent, les maladies même qui leur ont donné naissance attirent plus généralement l'attention et sans s'occuper de l'évolution des coagulations intravasculaires, on se contente de noter si les vaisseaux sont ou non oblitérés par les thrombus qu'ils renferment. Depuis quelques années cependant on a étudié d'une façon plus attentive les lésions de ces petits vaisseaux, notamment en ce qui concerne l'évolution de la tuberculose et de la syphilis. C'est que ces deux maladies provoquent très spécialement des endovascularites, habituellement accompagnées de coagulations sanguines.

L'histoire des vascularites tuberculeuses est maintenant bien connue et on a pu en suivre l'évolution jusque dans les formes les plus envahissantes de la tuberculose granulique (méninges, péritoine, etc.). On sait qu'elles s'accompagnent d'une prolifération endothéliale abondante suivie bientôt de l'apparition d'un thrombus fibrineux rapidement oblitérant. Mais la lésion évolue trop vite pour que ses stades

ultérieurs puissent être suivis dans tous leurs détails. Cependant comme dit Brault : « La signature de la maladie causale est donnée par la transformation vitro-caséeuse avec thromboses multiples qu'on ne retrouve sous cette forme dans aucune autre maladie connue ».

Si l'oblitération par coagulation ne joue qu'un rôle secondaire dans l'évolution des vascularites tuberculeuses, il n'en n'est pas de même quand il s'agit de la syphilis, et l'histoire anatomo-pathologique de cette maladie repose en entier sur la connaissance des lésions vasculaires qu'elle détermine. Virchow, Cornil et Ranvier, Lancereaux, Fournier, etc., et bien d'autres ont noté les effets multiples de ces altérations. Parmi elles, la production de thrombus fibrineux est au premier plan et même, comme le fait remarquer Brault, lorsqu'on connaît le volume que peuvent acquérir les bourgeons d'endovascularite dans le cours de la syphilis artérielle et le degré de rétrécissement qu'ils déterminent, on se demande comment les oblitérations ne sont pas plus fréquentes encore. Nous verrons tout à l'heure quelle est l'importance de la thrombose des petits vaisseaux, née sous l'influence de la syphilis, dans la pathologie des organes et notamment dans la pathologie nerveuse (1).

Quoi qu'il en soit, dans ces diverses variétés de coagulation, on s'est peu occupé du mode d'apparition et de l'organisation des thrombus ; les altérations secondaires que leur présence détermine ont attiré seules l'attention. Il n'en a pas été de même en ce qui concerne les coagulations sanguines des gros vaisseaux. Pour celles-ci, on a étudié de plus près les caractères propres au stade primitif du thrombus car de leur connaissance exacte on a espéré déduire des indications capables de nous renseigner sur le phénomène de la coagulation en général. Mais ici encore il a fallu s'adresser à l'expérimentation, car la pathologie humaine ne nous fournit guère d'occasion de surprendre à son début la coagulation du sang dans les vaisseaux.

(1) Sans vouloir revenir ici sur la question de la pathogénie de la thrombose, il est curieux de voir combien, contrairement aux endovascularites spécifiques dont nous venons de retracer l'histoire, la stase sanguine agit peu dans la production des thrombus. On sait jusqu'à quel degré le ralentissement du sang et la stase peuvent être portés dans les congestions hépatiques d'origine cardiaque. Les capillaires sont distendus à l'excès, les veines sus-hépatiques sont gorgées de sang au point qu'on constate souvent des apoplexies intra-parenchymateuses et cependant les oblitérations vasculaires sont rares.

Stade de début des coagulations intravasculaires.

Jones (1) observant le mode de réparation des artères après blessure, remarqua que le thrombus, compagnon habituel de la réparation, était entouré d'un épanchement de « lymphe plastique » exsudée des bords de la plaie vasculaire. Zahn reprit l'étude de ce « caillot lymphatique » de Jones en opérant sur les vaisseaux du mésentère de la grenouille ; on sait comment il arriva à cette conclusion que le thrombus provoqué dans ses expériences était formé, non par des dépôts successifs de fibrine, mais par l'accumulation et l'accollement des leucocytes. M. Pitres (2) à son tour reprit ces recherches dans son mémoire sur « Le mode de formation et la structure des caillots qui déterminent l'hémostase » et insista à nouveau sur l'importance de ce thrombus blanc qu'il décrivit d'une façon parfaite. Plus récemment encore, Eberth et Schimmelbusch ont étudié le rôle des leucocytes dans les diverses variétés de la coagulation. M. Hayem insista sur ce fait, que le thrombus blanc de Zahn était analogue à celui qui se forme autour d'un corps étranger introduit dans un vaisseau, analogue au caillot que détermine le battage du sang. Ainsi le thrombus blanc de Zahn n'est qu'un thrombus par battage. Le rôle des leucocytes est donc des plus importants dans le phénomène de la coagulation intravasculaire, mais est-il primordial ?

Pour répondre à cette question il faut examiner très en détail la structure du thrombus à son début. Or, celui-ci est formé tout d'abord par l'accumulation des leucocytes dont nous venons de parler, entourés d'une gangue fibrineuse, lâche d'abord et qui prendra plus tard une consistance un peu plus marquée. Au milieu de cette trame légère de fibrine, on rencontre en des points nodaux, au confluent des réseaux fibrineux, des corps spéciaux, des granulations (rosettes de Ranvier) dont nous aurons à discuter la nature ; enfin on constate encore la présence de quelques globules rouges, clairsemés d'abord et dont le nombre ira plus tard en augmentant. Etudions d'abord le rôle de la fibrine et des globules rouges. Zahn l'avait laissé tout-à-fait au second plan dans la

(1) Jones. — A treatise on the Process. etc.— London, 1806.— Et mélanges de chirurgie étrangère, t. III, 1826.

(2) Pitres. — Arch. de phys. norm. et pathol., 1876.

genèse des coagulations. Pour ce qui est des globules rouges, il semble bien qu'ils n'aient qu'une importance pathogénique accessoire, mais il ne faut pas croire qu'il en soit de même de la fibrine. Certains auteurs ont été jusqu'à nier sa présence au début de la coagulation du sang dans les vaisseaux ; d'autres, sans être aussi exclusifs, n'hésitent pas à déclarer que sa présence n'a qu'une importance minime ; aussi Eberth et Schimmelbusch, Ribbert (1) proposent-ils le nom de « conglutination » pour caractériser la variété de coagulation qui nous occupe, l'opposant ainsi à la thrombose dite légitime dans laquelle la précipitation de la fibrine paraît être le phénomène primordial. Les observations de Weigert (2) ont fait justice de cette dénomination défectueuse et les conglutinations d'Eberth et Schimmelbusch, le thrombus blanc de Zahn ne doivent pas être distraits de la thrombose.

Il ne nous reste plus à connaître que le rôle de ces granulations spéciales dont nous avons parlé, granulations qui apparaissent dès le début même de la coagulation, et qui, s'accolant d'une façon précoce à la paroi vasculaire altérée, semblent précipiter la fibrine autour d'elles. Quels sont ces corps ? Quel rôle jouent-ils dans le phénomène de la coagulation ?

Les granulations n'ont pour M. Ranvier aucune personnalité distincte ; ce sont de petites masses de fibrine préexistant problablement dans le sang et devenant des centres de coagulation, « de la même façon qu'un cristal de soude plongé dans une solution du même sel est le point de départ de la cristallisation ». M. Hayem (3), dès 1878, Bizzozero (4) plus tard, puis Eberth et Schimmelbusch se sont fait les défenseurs d'une théorie d'après laquelle ces corps, identiques malgré les noms différents qu'ils leur ont donnés, auraient un rôle capital dans la coagulation. M. Hayem les a appelés Hématoblastes, indiquant par là l'importance physio-

(1) Ribbert. — Neuere Arbeiten zur Lehre von der Thrombose. — Deuts. med. Wochen, 4 novembre 1886.

(2) Weigert. — Ueber die pathologischen Gerinnungs-Vorgänge (Virchow —Arch., Bd LXXIX).— Ueber eine neue methode zur Farbung von Fibrien, etc. — Bemerkungen uber den weissen Thrombus (Zahn). — Fortschritte der medicin., 1887 et id., p. 193.

(3) Hayem. — Des hématoblastes et de la coagulation du sang (Revue internationale des sciences). Mars, 1878.

— Sur l'origine des hématoblastes. Soc. de Biologie, 1879.

(4) Bizzozero. — Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes, etc. — Virchow's arch. Bd. XC, p. 261.

logique qu'il leur prête et bien que cette dénomination ait été employée antérieurement pour désigner des éléments de toute autre nature; Bizzozero, Eberth et Schimmelbusch (1), ont adopté le nom de Plaquettes, qui a l'avantage de rendre un compte assez exact de l'aspect extérieur habituel de ces éléments et de ne rien préjuger de leurs fonctions.

Ces auteurs, et bien d'autres encore, ont longuement discuté la nature de ces granulations, leur origine et leur rôle éventuel dans la coagulation sur le vivant. Nous nous efforcerons seulement d'exposer l'état actuel de la question.

De l'avis à peu près général, ces granulations existent dans le sang où Donné (2) les a vues et décrites dès 1845, sous leurs formes diverses, comme on peut le voir dans l'atlas publié à cette époque. Il les avait appelées du nom de globulins. Zimmermann (3) les nomma vésicules élémentaires. Max Schultze (4) en a donné une description exacte. Pour certains auteurs elles n'apparaîtraient qu'au début même de la coagulation, mais leur apparition est alors trop précoce, comme le fait remarquer M. Ranvier (5), pour ne pas admettre qu'elles préexistent à la formation du thrombus. D'autres part, MM. Hayem, Bizzozero, Eberth et Schimmelbusch les ont vues dans le sang circulant. Il est certain toutefois qu'elles augmentent considérablement de nombre dès que les premiers phénomènes de la coagulation se manifestent. Lorsque l'on fait l'examen du sang du doigt par piqûre, on voit que ces granulations deviennent plus abondantes dans les prises successives, si l'on n'a pas soin de débarrasser complètement la petite plaie du sang stagnant et de provoquer un écoulement régulier du liquide; cette même augmentation rapide est également manifeste sous le microscope dans les phases diverses de la coagulation du sang sur la lamelle.

L'origine de ces corps élémentaires est diversement interprétée. Pour M. Hayem, ils sont tout à fait indépendants des autres éléments figurés du sang et n'auraient de rapport qu'avec les globules rouges, qui dériveraient d'eux. Dernière-

(1) Eberth et Schimmelbusch. — Loc. cit.

(2) Donné. — Cours de microscopie, 1844. — Atlas du cours de microscopie (A. Donné et L. Foucault), 1845.

(3) Zimmermann. — Ueber Kritik der Richardson'schen, Hypothese, etc. — Zeits fur. rat Médi., 1860.

(4) M. Schultze. — Arch. fur mikr. Anatomie, 1865.

(5) Ranvier. — Traité d'histologie, p. 217.

rement, Vlassow (1) est arrivé à une conclusion diamétralement opposée ; pour lui, et pour des raisons qu'il serait trop long d'exposer ici, mais qui ne nous paraissent pas convaincantes les granulations en plaquettes dériveraient des globules rouges.

Pour le plus grand nombre des auteurs, les granulations proviennent des globules blancs du sang. Max Schultze l'avait déjà pensé; plus tard Schmidt (2) et ses élèves Heyl (3) Rauschenbach (4), ont également admis que les plaquettes tiraient leur origine du protoplasma des leucocytes. Weigert, se rattache à cette opinion que M. Malassez (5) a également soutenue ; dernièrement enfin Lilienfeld, étudiant la composition chimique des granulations, a prétendu que leurs réactions plaidaient en faveur de l'origine nucléaire leucocytique de ces éléments.

Il est difficile de rapporter complètement ici tous les arguments présentés par les auteurs au cours des discussions nombreuses auxquelles cette question a donné lieu ; mais on ne peut s'empêcher d'admettre, avec M. Malassez, que les granulations ont de grandes analogies avec les leucocytiques du sang et que leurs réactions sont similaires. L'action de l'alcool au tiers dissout l'hémoglobine et fait disparaître les globules rouges, alors que les granulations persistent, de même que les leucocytes. « Si l'on fait agir fortement l'éosine, les globulins sont plus ou moins colorée en rouge comme le protoplasma des globules blancs. Si c'est au contraire l'hématoxyline (ou l'hématéine) qu'on a fait agir davantage, ils sont plus ou moins teintés en bleu, toujours comme le protoplasme des blancs » (Malassez). En effet, les variations de la colorabilité sont identiques.

Quoiqu'il en soit et en résumé, il y a un fait admis actuellement par tous les auteurs, c'est que les granulations ont un pouvoir spécial pour coaguler la fibrine. Ce pouvoir elles l'empruntent à la substance nucléaire ou plutôt proto-

(1) Vlassow. — Loc. cit.

(2) Schmidt. — Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung, etc. Arch. für die gesammte Physik von Pflüger. — Bd., XI, p. 559.

Die Lehre von den fermentiven Gerinnungsercheinungen, etc. — Dorpat, 1876.

(3) Heyl. — Zahlungsresultat betreffend die farblosen und die rothen, Blut-Körper. — Dorpat, 1882.

(4) Rauschenbach. — Ueber die Wechselwirkungen zwischen protoplasma und Blut plasma. — Dorpat, 1883.

(5) Malassez. — Soc. Biologie Comptes rendus, n° 21, 19 juin 1896.

plasmique dont elles proviennent, laquelle dérive elle-même très probablement des globules blancs du sang. Leurs propriétés physiques, viscosité, adhérence plus grandes, leur permettent de s'accoler d'une façon hâtive aux parois vasculaires altérées et dans cet état, leur action chimique fermentescible s'exerce en précipitant la fibrine du sang. Les modifications osmotiques que les granulations subissent, spontanément ou sous l'influence de l'introduction dans le sang de substances diverses, accélèrent ou retardent la puissance coagulatrice dont elles sont douées.

Stades ultérieurs des coagulations intravasculaires.

Lorsqu'une coagulation a apparu dans un vaisseau, son évolution ultérieure est soumise à la cause qui a provoqué sa formation ; si la lésion vasculaire persiste, le thrombus augmente progressivement. Bientôt alors, aux causes primitives de la coagulation se joignent les conditions suivantes résultant du ralentissement du courant sanguin et, suivant le calibre du segment atteint, l'oblitération totale apparaît hâtivement ou se fait attendre plus longtemps. L'oblitération est plus rapide et plus fréquente dans les veines que dans les artères où la rapidité du courant sanguin est toujours plus grande ; aussi l'artérite pariétale était-elle connue et étudiée depuis longtemps, alors qu'on ne s'était que fort peu occupé des thrombus veineux non oblitérants. Virchow avait cependant nettement spécifié l'analogie de ces deux ordres de coagulations : « La plupart des thrombus, dit-il, sont d'abord pariétaux et laissent encore circuler le sang à côté d'eux » ; mais cette question n'avait pas été étudiée plus en détail, lorsque nous entreprîmes, pour notre compte, nos recherches sur l'évolution anatomique et clinique de la phlébite préoblitérante (1).

Lorque le thrombus devient oblitérant, du même coup, son étendue en longueur augmente considérablement, car le sang immobilisé brusquement par l'obstruction du vaisseau se prend en masse au contact de la coagulation primitive. Cette coagulation ne présente pas toujours des caractères identiques à ceux du caillot d'origine. Dans la thrombose artérielle, elle s'étend en amont jusqu'à la première collaté-

(1) Vaquez. — Période préoblitérante de la phlébite des cachectiques (Soc. de Biologie), 19 décembre 1891.

rale ; dans les veines elle remonte souvent jusqu'au confluent de deux veines importantes, se terminant par une extrémité effilée dont la pointe regarde le cœur. Son adhérence à la paroi est tout d'abord très faible et elle n'est guère solide au début que par sa continuité avec le caillot primitif. On sait d'ailleurs quelle description magistrale Virchow a fait de ce « caillot prolongé » qui vient se surajouter au « caillot autochthone », né sur les parois de la veine, mais cette disposition n'est pas toujours identique à elle-même et parfois, comme Cruveilhier l'avait déjà remarqué, la phlébite évoluant par poussées successives sur toute l'étendue d'un vaisseau, on trouve des coagulations d'âges différents siégeant en divers points de la veine. Cela est plus net encore lorsque le thrombus primitif oblitérant et le thrombus secondaire remplissent tout un segment veineux ; on voit alors en certains points le caillot adhérer intimement à la veine, alors que dans d'autres il est presque complètement indépendant.

Qu'advient-il du caillot oblitérant ? Ou bien il persiste indéfiniment dans le vaisseau dont il abolit la fonction en subissant lui-même des transformations régressives que nous allons étudier ; ou bien, mobilisé en totalité ou en partie sous l'effort d'une impulsion plus ou moins violente, il constitue une masse ou un fragment emboliques qui va être lancé dans la circulation au hasard des distributions vasculaires. Mais peut-il se résorber et disparaître complètement ?

La résorption complète d'un thrombus oblitérant nous paraît chose impossible. Eberth et Schimmelbusch disent bien avoir observé expérimentalement des cas où, à la suite d'une accumulation progressive et oblitérante des plaquettes et des éléments figurés du sang, la circulation se serait ensuite rétablie sous l'effort de la poussée sanguine. Les conditions expérimentales sont telles ici qu'il est vraiment difficile d'en transporter les conclusions dans la clinique ; en réalité notre opinion, conforme en cela à ce qu'ont pensé Lancereaux et Vulpian, est qu'une coagulation nettement oblitérante ne peut pas se résorber pour livrer ensuite passage au courant sanguin. Le travail de fonte moléculaire admis par Virchow, Ball, Troisier, etc. n'a jamais été prouvé en dehors du processus intime qui doit aboutir à la transformation fibreuse du caillot et de la veine oblitérée.

L'éventualité la plus fréquente consiste dans la persistance

du caillot oblitérant, au cours des transformations qu'il subit et que le vaisseau subit également, pour aboutir à l'édification d'un tissu de nouvelle formation qui subsistera indéfiniment. Ce sont les différentes étapes de ce travail que nous allons maintenant étudier.

Jadis on pensait que le thrombus s'organisait en un tissu nouveau par ses propres ressources. Cette conception ne répondait pas à la réalité des faits, et ce serait tenter une œuvre considérable, en même temps qu'inutile, que de vouloir reprendre l'histoire des discussions passionnées, soulevées par cette question de l'organisation du thrombus par le thrombus lui-même. On trouve dans le travail de M. Troisier tout ce qui a trait à ce sujet et, avec cet auteur, il faut simplement conclure : « qu'admettre l'organisation du caillot par le caillot n'est même plus une hypothèse, c'est une erreur ». C'est à Waldeyer (1), Cornil et Ranvier (2), Baumgarten (3) que l'on doit les connaissances actuelles sur ce sujet, connaissances qui ont été admises par tous les auteurs.

Nous prendrons comme type de notre démonstration les modifications présentées par le caillot oblitérant et par le vaisseau à la suite d'une oblitération artérielle expérimentale. Si l'on étudie les étapes diverses de ces modifications, on verra que le travail que cette organisation détermine commence dès les premiers moments où le thrombus s'est produit, pour durer, suivant les cas, de quarante à cinquante jours. Les modifications évolutives comprennent trois périodes qui, naturellement, se succèdent insensiblement les unes aux autres, mais que nous allons différencier momentanément pour la commodité de l'étude.

PREMIÈRE PÉRIODE

Vascularite totale proliférante. — Apport d'éléments lymphatiques vers le caillot. — Fissuration du caillot.

Dès les premiers moments de l'apparition du thrombus l'endovascularite se manifeste, si elle n'a pas commencé déjà sous l'effet d'un processus irritatif (infectieux ou autre)

(1) Waldeyer. — Zur pathol. Anatomie der Wundkrankheiten. — Arch. fur path. Anat, 1867, p. 391.

(2) Cornil et Ranvier. — Traité d'anat. pathol.

(3) Baumgarten. — Ueber die sog. Organisation des Trombus. Centr. fur die medic. Wissen, 1876, p. 593.

antérieur. L'endothélium prolifère formant une double ou triple couche accolée à la lame élastique interne, les cellules endothéliales présentent un accroissement manifeste et de nouveaux noyaux apparaissent sous l'effet d'un travail karyokinétique (1). Bientôt l'hyperplasie proliférante de l'endothélium provoque la formation de bourgeons endartéritiques qui pénètrent progressivement dans l'épaisseur du caillot.

Parallèlement les vasa vasorum de la tunique externe se dilatent, laissant transsuder un nombre considérable de leucocytes qui leur forment des manchons apparents. Les vasa vasorum tendent à pénétrer de plus en plus la tunique moyenne, épaissie d'autre part par les leucocytes qui la traversent pour gagner la tunique interne. Ces cellules en effet dépassent bientôt la lame élastique interne et tendent à gagner les confins du caillot ; parfois elles s'accumulent, à sa périphérie, en amas plus ou moins considérables (lymphe plastique de Jones). Certaines d'entre elles possèdent un gros noyau et renferment des granulations hématiques ; en un mot, ces cellules commencent déjà le travail qui leur est dévolu, c'est-à-dire l'absorption et le transport des produits de la désorganisation du caillot. Déjà, en effet, les globules rouges sont déformés, irréguliers ; et ils commencent à se décolorer.

En même temps que les celules lymphatiques, on voit apparaître d'autres cellules allongées, fusiformes, avec des prolongements rameux qui semblent se perdre dans la trame fibrineuse du caillot. Celui-ci, sous ces efforts multiples, perd sa cohésion et se fissure en divers points.

Vers le dixième jour, ce travail est à son apogée ; les parois artérielles sont très épaissies, les bourgeons endartéritiques sont pleinement développés, les vaisseaux dilatés gagnent la tunique interne, la chasse leucocytique est à son apogée, le caillot se décolore, se fissure.

DEUXIÈME PÉRIODE

Vascularisation du caillot.

Tout le travail précédent n'était qu'un travail de préparation ; il ne pouvait pas suffire à une organisation, si élé-

(1) Pick. — Ueber die Rolle der Endothelien bei der Endarterities post Ligaturam. — Zeitschr. für Heilkunde, 1885.

mentaire fût-elle du caillot, sans une participation plus active des vaisseaux. Mais la voie leur a été préparée et leur rôle va devenir prédominant.

L'allongement des vasa vasorum, leur incessante progression vers les bourgeons endartéritiques continuent et bientôt ils arrivent à se mettre au contact du thrombus déjà transformé. Ils entrent en rapport intime avec les fissures du caillot, dont les parois sont faites de ces grandes cellules aplaties, ramifiées, dont nous avons parlé.

Le caillot présente donc maintenant une sorte de vacuolation qui n'est pas encore une vascularisation véritable, mais qui favorise au plus haut point les phénomènes d'échange. Les éléments lymphatiques sont toujours très nombreux et le thrombus est de plus en plus décoloré, tandis qu'il adhère intimement aux parois des vaisseaux.

Vers le vingtième jour, les vasa vasorum en contact avec le caillot fournissent à celui-ci les bénéfices d'une véritable vascularisation, bien que des vaisseaux véritables ne soient pas encore visibles dans son intérieur. En tous cas, une circulation rudimentaire est assurée entre le thrombus et la tunique externe, à travers les parois vasculaires considérablement épaissies.

TROISIÈME PÉRIODE

Substitution au caillot d'un tissu néoformé.

Du vingtième au trentième jour, deux phénomènes anatomiques, à peine ébauchés dans les stades précédentes, évoluent parallèlement : l'envahissement du caillot par les vaisseaux nés du système des vaso vasorum, et la prolifération abondante des cellules du tissu conjonctif. Il ne reste presque plus rien du caillot que quelques hématies déformées, décolorées, et quelques amas fibrineux en dégénérescence granulo-graisseuse. Parfois, cependant, en de certains points, là où le caillot adhère moins intimement à la paroi, on retrouve des globules rouges peu altérés et comme enkystés dans une zone conjonctive qui les protège.

Un nouveau tissu conjonctivo-vasculaire a remplacé le thrombus fibrineux du début, et bientôt, ce nouveau tissu subira lui-même à son tour des altérations régressives, provoquées par l'envahissement progressif des éléments conjonctifs. Vers le quarantième ou le cinquantième jour, en effet,

les canalicules vasculaires se sont déjà, en grande partie, atrophiés, et il ne reste plus que quelques fins vaisseaux au milieu d'une néoformation conjonctive qui soude l'une à l'autre les parois du vaisseau dans un tissu cicatriciel désormais immuable.

On voit que les phases diverses de ce travail sont sous la dépendance de l'artérite, processus actif inflammatoire dont on constate à chaque instant la réalité. Thoma (1), par une hypothèse ingénieuse, a imaginé que les vaisseaux oblitérés devaient s'atrophier spontanément de la même façon que les canaux vasculaires, dont la fonction physiologique est achevée, disparaissent par accolement et rétraction (canal artériel, vaisseaux ombilicaux, etc.); il y a cependant une différence considérable, qui réside dans la présence du caillot, dont l'action irritative n'est certes pas négligeable. Enfin les hypothèses de Bubnoff (2) sur le rôle presque exclusif des cellules lymphatiques, les discussions des anatomistes allemands sur l'origine des éléments conjonctifs qui envahissent le caillot ont un intérêt véritable, mais surtout pour l'anatomie générale et la connaissance de l'évolution histologique des tissus. Les lésions dont nous venons de décrire les étapes successives ont été, pour la majeure partie observées expérimentalement ; cependant, elles se retrouvent, à des degrés divers, dans les oblitérations artérielles qui se présentent en clinique. Botezat les a décrites minutieusement dans les ligatures artérielles ; on en peut reconnaître les caractères principaux dans les diverses artérites infectieuses qui s'accompagnent de thrombus, de même que les stades avancés de ces lésions sont faciles à étudier dans différentes formes chroniques de l'artérite, notamment dans l'artérite progressive oblitérante. Dutil et Lamy (3) en ont donné une description parfaite.

La thrombose veineuse oblitérante détermine des altérations de même ordre, leur évolution en est moins facile à suivre dans ses étapes successives à cause de la structure même du vaisseau, de l'absence d'éléments élastiques et de

(1) Thoma. — Virchow's Arch., 1886.

(2) Bubnoff. — Ueber die Organisation des Thrombus (Virch. Arch., Bd. XLIV.

(3) Dutil et Lamy. — Contribution à l'étude de l'artérite oblitérante progressive et des névrites d'origine vasculaire. — Arch. méd. expérim., 1er janvier 1893.

la confusion des tuniques. Mais tous les auteurs ont insisté sur l'importance du travail de néoformation vasculaire, qui envahit la tunique interne. Cornil et Ranvier en ont donné une description minutieuse. M. Pitres a également bien montré que ce tissu conjonctif, qui remplit les veines, est parcouru par des lacunes pleines de sang rappelant la disposition de certains angiomes caverneux.

Il ne faut pas croire que les caillots oblitérants finissent toujours par disparaître à la suite des transformations dont nous venons de parler. Il peut se faire que le thrombus soit encore facilement reconnaissable et après plusieurs mois il présentera alors des zones décolorées, d'aspect jaunâtre, alternant avec d'autres zones concentriques qui ont conservé une coloration rougeâtre, Il peut arriver encore que le caillot soit creusé de cavités kystiques, contenant un magma puriforme ordinairement peu abondant. Virchow, on le sait, a étudié longuement la nature de ce détritus, afin de savoir s'il s'agissait là de pus véritable. Il a conclu par la négative, détruisant ainsi un des arguments principaux de la théorie de la septicémie par phlébite. De fait, comme nous avons pu nous en assurer, le contenu de ces kystes veineux est d'ordinaire aseptique et ceux-ci contiennent seulement les éléments normaux du caillot en voie de disparition par désintégration granulograisseuse. Parfois, cependant, dans les phlébites vraiment septiques, il peut y avoir du pus véritable dans les vaisseaux, mais alors la thrombose n'est généralement pas oblitérante.

Il est, avons-nous dit, un autre mode de terminaison des coagulations intra-vasculaires, c'est la terminaison par *embolie*. Virchow a, comme on le sait, créé de toutes pièces ce chapitre de la pathologie ; il n'y a aujourd'hui qu'à compléter ses descriptions.

L'embolie peut provenir du cœur ou des vaisseaux ; l'embolie d'origine cardiaque n'a pas à nous occuper ici ; cependant la coagulation qui a son origine dans les cavités du cœur, n'en devient pas moins secondairement une coagulation sanguine intravasculaire. Si elle est projetée dans le système circulatoire du poumon, elle détermine des lésions du parenchyme qui caractérisent une des formes de l'apoplexie pulmonaire.

Les embolies nées dans le système artériel, fragments

en général de peu d'importance, suivent la voie vasculaire qui leur est indiquée par la coagulation primitive. Des thombus, déposés sur les parois de l'aorte, peuvent être projetés du côté des artères cérébrales ou du côté des artères des membres, jusque dans leurs plus petites ramifications. S'ils s'arrêtent dans une artère de notable volume, il peut se faire que le calibre du vaisseau ne soit pas complètement oblitéré ou qu'il retrouve une certaine perméabilité après avoir paru entièrement obstrué. Il en est de même des caillots qui ont pris naissance dans l'intérieur d'un sac anévrysmal, ou bien de parcelles provenant d'une thrombose artérielle oblitérante. Parfois aussi, comme Virchow l'a remarqué, une embolie arrêtée en un point d'une artère peut être elle-même fragmentée ultérieurement sous l'influence du courant sanguin et alors de petites particules, détachées de l'embolie principale vont remplir les dernières divisions du tronc obstrué.

Les embolies nées dans le système veineux suivent naturellement la voie des veines caves, et par là gagnent le cœur et la circulation pulmonaire ; souvent elles proviennent d'un thrombus oblitérant et, plus spécialement, du thrombus prolongé. Il peut arriver alors que la soudaineté des accidents et leur gravité déterminant une mort rapide, on ait la preuve certaine du détachement d'un caillot par l'adaptation parfaite du fragment embolique au thombus générateur fixé dans la veine. Mais il ne faut pas croire que la thrombose veineuse oblitérante provoque seule de pareils accidents ; les coagulations pariétales peuvent tout aussi bien se détacher et donner lieu à des embolies redoutables. Cela arrive d'autant plus facilement que la phlébite est moins soupçonnée ; il y a longtemps que nous avons insisté sur ces faits, dont Litten (1) a récemment encore rappelé l'importance.

On a désigné sous le nom d'embolie paradoxale une variété d'embolies dont le trajet paraît tout au moins surprenant. On peut rencontrer en effet, à la suite de certaines thromboses veineuses, des embolies dans le système artériel ; on a invoqué pour cela le passage des caillots à travers le trou de Botal. Lubarsch (2), récemment, a consacré une étude à ce sujet, et il pense que des cellules des parenchymes

(1) Litten. — Soc. médecine interne. — Berlin, 15 janvier 1894.

(2) Zur Lehre der parenchymzellenembolie. — Fortschritte der Medicin, 1893, Bd XI, n° 20.

peuvent être transportées par la même voie embolique. Mais cette question présente un intérêt surtout considérable, en ce qui concerne la diffusion des maladies infectieuses et la dissémination de certains néoplasmes. Nous nous contenterons seulement de faire remarquer, avec Eberth, qu'on a certainement abusé, dans l'explication de ces phénomènes, de la persistance du trou de Botal.

Lorsque les coagulations sanguines intra-vasculaires se sont ainsi disséminées par embolies, elles déterminent, au niveau des organes, des altérations secondaires qui résultent de l'intensité plus ou moins grande du trouble qu'elles ont apporté dans la circulation de l'organe. L'étude de l'infarctus n'est pas de notre ressort, disons simplement que sa pathogénie et ses variétés diverses ont été surtout bien élucidées par les travaux de Conheim (1). Quant à l'embolus lui-même, il peut subir des transformations habituelles aux caillots oblitérants ou bien les éléments qui le composent, véritables corps étrangers aseptiques, subissent des altérations regressives aboutissant à une sorte de nécrose de coagulation. On aurait alors affaire à certaines de ces formes de thromboses hyalines, décrites par Klebs et Krönig (2).

Dans d'autres cas, le sang entraîné par l'embolie possède des propriétés septiques dues à la présence de certains microorganismes ou de toxines ; l'embolie deviendra à son tour l'origine de greffes microbiennes, qui reproduiront ainsi la maladie primitive. Cette dissémination peut se faire exclusivement dans l'organe qui dépend du vaisseau affecté, c'est ainsi que la pyléphlébite suppurée sera suivie d'abcès du foie. D'autres fois, la dissémination se fera au loin, suivant le hasard des distributions vasculaires. L'embolie septique renferme en elle une partie de l'histoire de la métastase.

(1) Conheim. — Untersuchungen uber die emb. Processe. —Berlin, 1872.
(2) Krönig. — Charite Annalen, 1892.

CHAPITRE III

Manifestations cliniques générales de la thrombose vasculaire.

Des coagulations sanguines peuvent se déposer dans les vaisseaux sans qu'il en résulte d'accidents appréciables, ni même de symptômes cliniques de quelque importance ; ainsi trouve-t-on souvent sur le cadavre, à l'examen du système vasculaire, des thrombus fibrineux, pariétaux pour la plupart, dont la présence n'a pas été soupçonnée pendant la vie. Nous citerons comme exemples les coagulations accolées aux parois de l'aorte, les petits thrombus garnissant le fond des dilatations anévrysmales ou des phlebectasies.

Il peut même se faire que certaines de ces coagulations soient oblitérantes sans que pour cela l'attention ait été mise en éveil pendant l'existence du malade.

Il est rare cependant qu'il en soit ainsi, et la thrombose artérielle veineuse ou capillaire provoque une symptomatologie morbide dont les caractères bien que souvent variables n'en sont pas moins démonstratifs.

Nous n'avons pas de notions exactes sur les accidents imputables à la *thrombose capillaire*, ou du moins, nous ne pouvons nous les représenter que par l'analogie avec les recherches expérimentales. Silbermann (1) nous l'avons dit, a tenté d'assimiler les troubles déterminés par certaines intoxications (acide pyrogallique, phosphore, etc.), à ceux qu'il a reproduits lui-même par les injections de ferments ou d'agents coagulants du sang. La cyanose, la dyspnée, que l'on observe dans les deux cas, seraient alors causées par des thromboses capillaires, périphériques ou pulmonaires.

(1) Silbermann. — Loc. cit.

On a pu avec plus de raison attribuer à des coagulations capillaires une notable partie des accidents qui suivent les brûlures étendues. Baraduc (1) avait pensé que le sang, perdant immédiatement une grande quantité de sérum avait une tendance plus marquée à se coaguler ; cette cause n'est probablement que tout à fait accessoire. La destruction rapide d'une grande quantité d'éléments figurés, la mise en liberté de certains ferments contenus dans le sang lui-même sont peut-être de plus d'importance. Boyer et Guinard (2) (de Lyon) ont insisté sur l'augmentation de la toxicité des liquides chez les animaux en expérience. Ces phénomènes seraient d'ordre connexe. Il y a là encore des éléments inconnus mais qu'il serait intéressant d'étudier au point de vue des altérations du sang chez les grands brûlés, et des accidents qui en résultent.

Les coagulations sanguines des *petits vaisseaux* ne peuvent être soupçonnés que lorsqu'elles sont oblitérantes ; dans ces cas même, lorsqu'il s'agit de thromboses viscérales, les troubles fonctionnels déterminés dans l'organe affecté par la suppression brusque du courant sanguin font rejeter au second plan les accidents vasculaires imputables à l'oblitération. Vouloir rappeler ici cette symptomatologie serait retracer une partie et non la moins importante des lésions tuberculeuses et syphilitiques. Le rôle des artérites et des phlébites dans l'évolution de la syphilis, si bien étudié par les syphiligraphes et les anatomo-pathologistes de notre époque, leur rapport avec le développement des lésions organiques cérébrales et médullaires notamment, tout cela est aujourd'hui très nettement déterminé. Ne peut-on pas mettre en parallèle la marche de ces vascularites progressives et oblitérantes avec l'évolution maintenant connue de la thrombose des gros vaisseaux. L'aphasie transitoire des syphilitiques, les paralysies fugaces, la paraplégie remittente ne représentent-elles pas l'image de cette claudication intermittente, fonction d'ischémie artérielle dont Charcot a si magistralement établi la pathogénie et la signification nologique. Pour prouver encore l'analogie, l'ictus subit, la paraplégie soudaine, coïncidant avec l'oblitération rapide du vaisseau atteint et signifiant l'imminence du ramollissement par défaut de circulation, tout cela ne nous donne-t-il pas

(1) Baraduc. — Union médic., 1863.
(2) Boyer et Guinard. — Congrès de Lyon, 1894.

l'impression exacte de la phlébite ou de l'artérite oblitérante des gros troncs? N'est-ce pas comme la projection interne, organique, des accidents constatés sur la périphérie et sur les membres.

Les phlébites variqueuses nous donnent assez souvent l'occasion de voir comment se forment et évoluent les coagulations des petits vaisseaux. Cela est net surtout dans le cas de varices chez les femmes enceintes. Chez elles, la coagulation peut apparaître consécutivement à la distension de la veine, alors que les fibres musculaires ne se sont pas suffisamment hypertrophiées pour s'opposer aux effets de la dilatation du vaisseau. Cette sauvegarde, qui existe chez les vieux variqueux, ne se rencontre pas chez les femmes enceintes, chez lesquelles l'altération veineuse évolue plus rapidement. La lésion reste limitée en un point de la veine; un cordon dur apparaît à ce niveau en même temps que la région devient extrêmement sensible ; parfois une tache ecchymotique se montre sous la peau, dans la direction du vaisseau, témoignant ainsi de l'infiltration sanguine entre les parois. Après quelques jours de repos, la sensibilité de la veine diminue, le membre légèrement œdématié reprend son volume normal et l'on ne peut plus constater comme signe physique qu'une dureté un peu plus grande du vaisseau, dureté qui sera telle, parfois, qu'elle indiquera en un point la présence d'un phlébolithe : telle est la phlébite oblitérante aseptique des petites veines, dans les conditions presque uniques où elle peut apparaître et aboutissant à une oblitération plus ou moins complète. Il faut l'opposer aux phlébites infectieuses, très rarement aussi localisées, s'accompagnant de manifestations générales telles qu'on peut les voir aussi chez les femmes enceintes, mais surtout chez les femmes accouchées et chez tous les sujets en puissance d'infection; nous avons suffisamment étudié ces diverses modalités de la phlébite oblitérante pour n'avoir pas à y insister plus longuement.

Les coagulations sanguines des *gros vaisseaux* ne peuvent être que soupçonnées, lorsqu'elles ne gênent pas trop par leur volume la circulation dans le vaisseau. Dès qu'elles sont oblitérantes elles provoquent l'apparition de troubles symptomatiques, propres aux conditions nouvelles dans lesquelles se trouve le territoire de l'organisme subitement privé de troncs vasculaires importants.

L'évolution clinique de l'artérite pariétale et oblitérante a

été bien décrite par Barié (1), à la suite des observations faites par divers auteurs et notamment par le professeur Potain.

La première manifestation de la maladie est ordinairement la douleur, signe de l'artérite, siégeant au niveau de l'artère atteinte, s'irradiant parfois sur son parcours, mais plus nettement localisée en un point de celui-ci, creux poplité, face interne de la cuisse ou bien, pour les artères du membre supérieur, partie moyenne et interne du bras. En même temps, dans la majorité des cas, les battements diminuent d'intensité et la tension artérielle s'abaisse dans le vaisseau. Cependant il semble que l'expansion soit plus considérable. Bérard avait déjà noté ce fait : « Les pulsations disparaissent après avoir été quelquefois plus apparentes », mais lorsque la tension artérielle n'égale plus que quelques centimètres de mercure, le mouvement d'expansion devient lui-même moins sensible pour cesser bientôt d'être perçu. Le membre atteint est souvent augmenté de volume, mais l'œdème qui l'envahit est dûr, résistant, c'est une sorte de rénitence qui ne ressemble pas à l'œdème mou de la phlegmatia ; parfois, comme Barié l'a noté avec juste raison, la température du membre est un peu plus élevée que celle du côté opposé. En résumé, les signes précédents témoignent de l'existence de l'artérite et bien qu'il y ait déjà à ce moment, dans la plupart des cas tout au moins, un thrombus pariétal, celui-ci n'a pas encore de manifestations cliniques évidentes.

Cependant lorsque l'artérite oblitérante évolue très lentement, la douleur qui précède l'oblitération prend un caractère tout à fait spécial et propre à l'ischémie déterminée par le rétrécissement progressif du vaisseau. Ce caractère, signalé en clinique vétérinaire par Bouley sous le nom de claudication intermittente et introduit dans la médecine humaine par Charcot, a une valeur nosographique vraiment démonstrative. On le retrouve surtout dans une forme spéciale de l'artérite, décrite par Friedlænder (2) en 1876 sous le nom d'artérite oblitérante progressive et dont dernièrement MM. Dutil et Lamy (3), M. Laveran (4) ont rapporté des cas.

(1) Barié. — Contribution à l'histoire de l'artérite aiguë consécutive à la fièvre typhoïde. Revue de médecine 1884.

(2) Friedlænder. — 1876.

(3) Dutil et Lamy. — Loc. cit.

(4) Laveran. — Sur un cas d'endartérite oblitérante. — Ac. médecine, 27 février 1894.

Au repos, l'individu atteint ne souffre pas, les mouvements du membre sont libres, la marche elle-même à son début ne provoque pas de douleur; bientôt cependant, si le malade presse un peu le pas, un engourdissement douloureux envahit tout le membre s'accompagnant de sensations pénibles de froid ou de brûlure; cet engourdissement ne tarde pas à se transformer en une douleur intolérable sous forme de crampes musculaires qui forcent le malade à s'arrêter et à s'asseoir ; à ce moment les muscles, surtout ceux du mollet, sont contracturés, rigides, leur palpation détermine une vive sensation douloureuse ; le pied est refroidi, pâle ou légèrement cyanosé, et si l'on recherche les battements de la pédieuse on les trouve à peine. La sensiblité cutanée est d'ordinaire diminuée pendant la crise au niveau des parties refroidies. Après quelques minutes de repos, les symptômes précédents disparaissent pour reparaître aussi facilement si le malade, se croyant guéri, veut reprendre sa marche.

Tel est l'accès de claudication intermittente dont la manifestation typique apparaît surtout dans les formes chroniques de l'artérité oblitérante et notamment dans celle que Friedlænder a décrite. Nous avons dit que l'on pouvait, par analogie, reconnaître les caractères principaux de ce syndrôme clinique dans certaines lésions viscérales d'origine artérielle. On sait d'autre part que le professeur Potain en a invoqué l'effet dans l'angine de poitrine. Dans l'artérite aiguë on ne retrouve que des ébauches de cet accident, le malade n'étant généralement pas dans des conditions telles qu'il puisse évoluer jusqu'à son extrême limite; il est rare cependant de n'en pas constater quelques vestiges sous forme de crampes plus ou moins pénibles, de contractures spasmodiques des muscles du mollet, etc.

Les symptômes précédents nous indiquent assez que l'oblitération artérielle par thrombose n'évolue pas avec la même brusquerie que l'oblitération veineuse de même cause, et lorsque les accidents sont plus aigus ils doivent faire penser à l'embolie. Quoi qu'il en soit, l'oblitération de l'artère est annoncée par un redoublement de la douleur qui prend un caractère d'acuité extrême surtout au point où siège l'obstruction. Le membre malade présente alors un gonflement notable; la peau, d'abord de couleur normale, prend une coloration violacée ou bleuâtre avec des marbrures ou des plaques qui gagnent rapidement en étendue; au

niveau du pied et des artères, la cyanose est plus marquée, la sensibilité est plus vive : la gangrène est imminente. Celle-ci a pour signe, avec les douleurs violentes dont nous venons de parler, l'abaissement extrême de la température et l'insensibilité des parties en voie de sphacèle. A ce moment l'artère donne à la palpation la sensation d'un cordon dur sur une étendue plus ou moins grande de son parcours. De même qu'il y a des degrés divers dans le phénomène de la claudication intermittente, de même la gangrène ne se présente pas toujours ave une gravité égale. Souvent, à la suite d'artérite aiguë totale, survenant comme complication de certaines maladies infectieuses, la fièvre typhoïde, par exemple (1), ou bien dans la période ultime de l'artérite chronique, le membre sera frappé de gangrène sèche à partir du point où siège l'oblitération; dans d'autres cas, le sphacèle sera progressif, il atteindra un ou plusieurs orteils pour gagner ensuite le pied, la jambe, etc. comme cela se voit dans l'artérite oblitérante progressive ; parfois enfin la gangrène, après avoir paru tout d'abord menacer un segment important du membre, se localisera à quelques territoires cutanés ou à l'extrémité d'un orteil. C'est ce que l'on voit dans les cas où une circulation complémentaire a pu rapidement s'établir pour suppléer à l'insuffisance circulatoire ; c'est ce que l'on peut aussi constater dans certaines oblitérations dues à des embolies. Il peut arriver, en effet, que la circulation se rétablisse entre le caillot embolique et la paroi du vaisseau, ou bien quelle regagne progressivement son domaine en chassant le caillot dans des ramuscules artériels de plus en plus petits.

Les coagulations développées dans les *grosses veines* donnent lieu à un ensemble de phénomènes qui rappellent très fréquemment le tableau précédent. C'est que les accidents, par des moyens différents, reconnaissent une cause commune qui est la pauvreté, puis l'arrêt dans la circulation du membre atteint, mais on comprend cependant que les troubles affectent des modalités différentes surtout dans la phase ultime de l'oblitération des vaisseaux.

Il y a longtemps que nous en avons appelé de la description, jadis classique, de la thrombose veineuse. La brusque douleur de la racine de la cuisse, la sensation du

(1) Bernheim. — Gangrène et artérite dans la fièvre typhoïde. — Assoc. française pour l'avancement des sciences. — Grenoble, 1885.

membre devenu subitement inerte, si propres à frapper le médecin quand il n'écoute que le récit du malade, masquent souvent les phénomènes qui ont occupé les jours précédents et font trop facilement croire que la thrombose veineuse débute alors qu'elle se complète déjà et s'achève par l'oblitération du vaisseau atteint. Il faut en revenir, avons-nous dit, à une appréciation moins dramatique, mais plus vraie, des symptômes. Le syndrome clinique décrit sous le nom de phlegmatia alba dolens n'est que l'expression d'un processus pathologique qui se termine, d'une phlébite des grosses veines à la phase d'oblitération. Il faut connaître ses stades précédents, car ils peuvent être fertiles en accidents menaçants que l'on peut prévoir et par conséquent éviter. La phlébite pariétale préoblitérante se superpose à l'artérite pariétale avec une fréquence moins grande, il est vrai, car les veines s'oblitèrent plus facilement, mais avec un danger en plus, l'embolie.

Les coagulations intra-veineuses peuvent affecter des points multiples du système circulatoire et cela d'une manière simultanée ou progressive, ou bien se localiser d'emblée sur un gros vaisseau.

A. La phlébite à localisations multiples avec coagulation intra-vasculaire suivie ou non d'oblitération du vaisseau peut se rencontrer dans le cours de certaines infections ou de certaines intoxications. La thrombose cachectique revêt parfois cette allure et, dans un cas rapporté par Kelsch (1), on vit chez un sujet atteint d'un cancer de l'estomac des coagulations veineuses apparaître successivement dans les veines superficielles des membres inférieurs, dans celles des membres supérieurs, puis dans la jugulaire. L'autopsie montra que les vaisseaux présentaient de nombreuses oblitérations. Des phlébites, plus manifestement septiques, peuvent évoluer de la même façon. Monneret (2) a vu chez une nouvelle accouchée des poussées de phlébite qui atteignirent successivement les veines des bras, puis les jugulaires. On trouverait facilement de nombreux exemples de cette forme de la phlébite avec oblitérations multiples.

Ces accidents qui, somme toute, sont rares dans le cours des infections, sont fréquents au contraire dans certaines

(1) Kelsch. — Note sur deux cas de thrombose veineuse (Soc. méd. des Hôpitaux), 9 déc. 1887.

(2) Monneret. — Gaz. des hôpitaux, 1867, p. 443.

maladies dites constitutionnelles, la goutte, par exemple. On connaît depuis Paget (1), Lancereaux, Tuckwell (2), la variabilité de la phébite chez les goutteux. Parfois celle-ci, affectant diverses veines à la fois, reste cependant superficielle et provoque la production de thrombus qui vont rarement jusqu'à l'oblitération. Dans certains autres cas, la phlébite, gagnant les veines profondes, finit par déterminer l'oblitération de la fémorale et alors on voit apparaître les phénomènes habituels de la phlegmatia alba dolens, avec un œdème rosé de la peau et des douleurs particulièrement vives. D'autre fois, enfin, la phlébite semble courir d'une façon plus capricieuse encore, atteignant tour à tour les veines du membre inférieur, celles des bras, puis les jugulaires à la façon de véritables phlébites infectieuses.

Toutes ces variétés diverses « de phlébites ambulantes » (Lancereaux) sont, de même que la phlébite préoblitérante, éminemment sujettes à se terminer par embolie.

Chez les goutteux, le fait n'est pas exceptionnel, il s'explique par la récidive fréquente des accidents phlébitiques, par les douleurs mal définies dont ils peuvent s'accompagner et que l'on met volontiers sur le compte de la goutte elle-même, et enfin par la difficulté qu'il y a à retenir au lit un malade qui ne se croit pas gravement menacé. L'embolie pulmonaire procède souvent alors par poussées. L'observation rapportée par Trousseau en est une preuve très démonstrative ; tout d'abord on constate quelques phénomènes dyspnéiques avec point de côté, expectoration sanglante, les accidents peuvent en rester là ou bien, quelques jours ou quelques mois après, à l'occasion d'une nouvelle poussée de phlébite, des accidents plus graves éclatent, pouvant même entraîner la mort si l'embolie est volumineuse. Certains auteurs pensent que l'embolie pulmonaire causée par une phlébite méconnue constitue une des formes de la goutte rétrocédée. La description qu'en a donnée Garrod (3) légitime certainement cette manière de voir.

B. — Dans une autre série de faits, la thrombose n'atteint qu'un segment du système veineux pour devenir ou non oblitérante après un temps variable. Dans ce dernier cas,

(1) Paget. — St-Barthe. Hosp. Rep. 1866, t. II, p. 82.
(2) Tuckwel. — St-Barth. Hosp. Rep. 1874.
(3) Garrot. — La goutte, 1876.

elle répond au syndrome clinique décrit habituellement sous le nom de phlegmatia alba dolens.

La phlegmatia alba dolens paraît débuter soudainement dans un certain nombre de cas. M. Charpentier a récemment encore insisté sur ce caractère de brusquerie de la phlébite chez les accouchées, mais nous nous sommes convaincu que la période d'oblitération était précédée d'une période de symptômes latents pendant laquelle les accidents évoluent lentement sans retentissement douloureux marqué. Cette période à laquelle nous avons donné le nom de préoblitérante (période préoblitérante de la phlegmatia alba dolens) facile à déceler chez les sujets atteints d'une affection cachectisante à cause de l'évolution subaiguë de la phlébite, a été décrite longuement par nous et nous ne rappellerons ici que ses symptômes principaux. Un individu atteint de tuberculisation pulmonaire avancée se plaint de douleurs vagues dans l'une des jambes, ces douleurs siègent surtout à la cuisse à sa partie inférieure mais elles diffusent aussi vers la région postérieure. La palpation des muscles du mollet y détermine une vive sensibilité. Les symptômes douloureux sont à vrai dire peu marqués et le malade n'en parle que lorsqu'on l'interroge à ce sujet ; cependant il a pu lui arriver déjà de souffrir pendant quelques jours de l'autre jambe, et parfois aussi les douleurs ont apparu sous forme de crampe, de courbature. Il semble que le membre ait été cruellement roué de coups.

On observe, d'autre part, un œdème périmalléolaire que l'on dénommerait volontiers du nom d'œdème cachectique s'il n'était pas ou unilatéral ou beaucoup plus marqué d'un côté. Parfois, les choses en restent là, et le malade succombe avant que l'évolution de la phlébite soit achevée. On n'en retrouve pas moins, à l'autopsie, des coagulations pariétales en différents points des veines, coagulations qui témoignent ainsi de la réalité de cette période préoblitérante de la phlébite. Ou bien, lentement, les douleurs remontent vers la racine de la cuisse puis, tout d'un coup, prenant une acuité extrême, elles deviennent intolérables, en s'accompagnant d'une sensation toute spéciale de paralysie subite du membre atteint ; enfin ces phénomèmes coïncident avec l'apparition d'un œdème considérable qui remonte jusqu'à la racine de la cuisse. On a bien là alors le tableau si fréquemment retracé de la phlegmatia alba dolens. Nous n'insisterons pas sur la

marche de l'œdème qui l'accompagne, sur la disparition rapide des douleurs avec retour de la sensibilité cutanée, ni sur l'évolution de la circulation complémentaire. La preuve de l'oblitération veineuse se manifeste souvent par la production d'un cordon dur et sensible au niveau du point atteint. On sait qu'il est souvent périlleux d'en rechercher l'existence, et que, d'autre part, la sensation donnée peut être difficile à percevoir ou fallacieuse.

L'évolution habituelle de la phlébite oblitérante est la guérison, après de longues semaines d'immobilité, puis d'impotence relative. Rarement, mais trop souvent encore, l'affection est interrompue brusquement par la redoutable complication de l'embolie pneumonaire. Celle-ci peut se produire après l'oblitération complète du vaisseau, mais elle peut aussi la précéder et il importe d'en être bien averti. L'éventualité dont nous parlons, rare chez les cachectiques tuberculeux ou cancéreux déjà condamnés à un repos forcé, est plus fréquente chez les femmes récemment accouchées. Elle provoque souvent chez elles des accidents pulmonaires qui se répètent à intervalles plus ou moins rapprochés et qui constituent une forme toute spéciale de la maladie que nous avons dénommée *phlébite latente à début embolique*. Combien de fois les névralgies intercostales, les congestions pulmonaires, les coups de froid des accouchées ou des opérés ne sont-ils que des embolies ignorées, issues de phlébites subaiguës ; et alors il peut arriver que l'embolie la plus grave, celle qui est fatale, coïncide avec l'oblitération définitive de la veine. Dans un cas récemment observé par nous, la phlébite mit six semaines à évoluer avant de déterminer une oblitération double des fémorales, et pendant ce temps, il se produisit trois embolies pulmonaires, dont la dernière laissa la malade cyanosée et comme morte pendant près d'un quart d'heure.

Quand la veine est définitivement oblitérée à son origine, le danger cesse généralement, car on *voit* enfin la phlegmatia et on prend les précautions que celle-ci commande.

On a signalé des cas de gangrène à la suite d'oblitération des gros segments veineux. Les chirurgiens se sont fort préoccupés de cette éventualité qui n'est pas sans importance dans un certain nombre d'interventions. D'autre part, M. Galliard (1) a récemment rapporté un cas de gangrène du

(1) Galliard. — Soc. méd. des hôpitaux. — 18 mai 1894.

membre inférieur par thrombose veineuse sans altération artérielle. Ces cas sont très rares, Maubrac en a discuté la valeur, mais on peut dire qu'ils ne présentent rien d'extraordinaire. Si l'artère est lésée, l'ischémie qui résulte de la double altération explique parfaitement la gangrène, mais, dans le cas même où la veine est seule malade, les conditions générales dans lesquelles se trouve le sujet ou bien certaines modifications du système vasculaire qui rendent la suppléance difficile, sont capables de légitimer l'apparition du processus gangréneux.

Lorsque l'oblitération arterielle ou veineuse a fait son œuvre, le membre, d'abord menacé, reste trop souvent et pour longtemps profondément gêné dans sa nutrition et ses fonctions. Des troubles trophiques apparaissent plus ou moins tardivement, accompagnés souvent au début de phénomènes douloureux intenses : (Phlébite à forme névralgique de Quenu) (1), et suivis d'atrophie généralisée ou particlle des membres, de lésions cutanées, etc. Ces troubles résultent de névrites consécutives, dont Joffroy et Achard (2), Collet et Chatin (3), Dutil et Lamy pour l'artérite, Quenu, Klippel (4), et nous-même, pour la phlébite (5), avons démontré l'existence et la réalité.

Nous ne pouvons suivre plus loin l'évolution clinique des coagulations sanguines intravasculaires. Les troubles divers que celles-ci déterminent à longue échéance relèvent d'une pathologie nouvelle qui a bien sa condition première d'existence dans la thrombose vasculaire, mais qui met en jeu des phénomènes morbides surajoutés, dans lesquels le système circulatoire n'a plus qu'une faible part.

(1) Quenu. — Rev. de Chirurgie, 1882.
(2) Joffroy et Achard. — Arch. de Méd. expériment., 1889.
(3) Collet et Chatin. — Gaz. hebdom., 1894, p. 399.
(4) Klippel. — Arch. génér. de Médecine. — Juillet et août 1889.
(5) Vaquez. — Troubles nerveux post-phlébitiques (Gaz. hebd.) 1892, et Phlébite des membres (Clinique médicale de la Charité), 1894.

TROISIÈME QUESTION

LE PRONOSTIC DES ALBUMINURIES

PAR LE

Dr X. ARNOZAN

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

« Si l'albuminurie est un symptôme mal famé, c'est parce que tout le monde sait qu'il est souvent l'avant-coureur d'accidents graves ou le signe de maladies de longue durée. L'urémie et la chronicité, c'est là ce qui fait considérer l'albuminurie comme une menace redoutable. Or, il s'en faut que toutes les albuminuries doivent ou puissent aboutir à de tels résultats » (1). Ces quelques lignes posent d'une façon très nette le difficile problème du pronostic des albuminuries.

A une époque encore assez récente, alors qu'on attendait pour faire l'analyse de l'urine que le malade eût de l'œdème, de l'hypertrophie cardiaque ou des troubles cérébraux, la constatation de l'albuminurie équivalait presque à un arrêt de mort, et même de mort très prochaine. Plus tard, on a pris l'habitude de multiplier les recherches analytiques, et aujourd'hui, l'étude des déchets urinaires fait partie de l'examen régulier d'un malade au même titre que l'auscultation de la poitrine. Cette méthode d'investigations fréquentes et précises a amené à découvrir l'albuminurie chez un grand nombre de sujets ne présentant aucun autre symptôme de lésion rénale, dont la maladie paraissait frapper d'autres organes que les reins, par exemple le cœur, le foie ou le tube digestif, même chez des sujets dont la santé apparente est excellente. Que faut-il penser de ces albuminuries ? Sont-

(1) C. Bouchard. — Sur les conditions pathogéniques des albuminuries qui ne sont pas d'origine rénale. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 13 septembre 1892.

elles de simples accidents fonctionnels ou révèlent-elles toujours une altération de l'épithélium rénal ? Si cet épithélium est alors altéré, l'est-il au même titre, de la même façon que dans le mal de Bright confirmé, quoiqu'à un degré moindre ? ou bien la lésion est-elle dans ces cas susceptible de réparation ? Quelle sera en un mot la marche de ces albuminuries et si elles doivent évoluer autrement que dans les néphrites vulgaires, à quels signes pourrons-nous le reconnaître et le prévoir ? Sur quels caractères faudra-t-il s'appuyer pour porter le pronostic ? Telles sont les principales questions auxquelles nous devons essayer de répondre.

Il est entendu que nous n'avons pas à refaire l'histoire générale de l'albuminurie. Elle est faite, et trop bien faite dans son ensemble pour qu'on doive la recommencer ici. Ce ne pourrait être qu'un insuffisant résumé du beau livre dont le savant éminent qui doit étudier cette question même devant le Congrès, a été l'un des auteurs. Le rôle du rapporteur doit être, ce me semble, de rechercher les parties obscures de la question, d'exposer et de critiquer les travaux qui y sont afférents, de mettre les choses au point, d'établir la plateforme des recherches ultérieures. Comprenant ainsi la fonction qui m'est dévolue, il m'arrivera plus d'une fois de dire que le fait qu'on accepte généralement comme vrai n'est pas bien démontré, ou que dans telle autre partie du sujet, les hypothèses ont pris la place des réalités. Je ne voudrais pas cependant passer pour un pessimiste ou un mécontent, mais m'étant surtout attaché aux difficultés non résolues ou mal résolues, je demande à être pardonné si je me permets de croire que la lumière n'a pas encore pénétré dans tous les dessous de la question.

Outre les albumines proprement dites, on peut rencontrer dans l'urine une série de corps albuminoïdes qui s'en distinguent chimiquement par des caractères très tranchés, tels que la peptone, la mucine, l'hémoglobine, etc. On devrait à la rigueur les confondre dans le même rapport. Mais le sujet est déjà si vaste par lui-même, les affections ou les processus pathologiques auxquels correspond l'élimination de ces corps par la voie rénale sont tellement différents, que nous demandons la permission de ne pas nous en occuper et de borner notre travail à l'étude des albuminuries proprement dites.

CHAPITRE PREMIER

Les albumines urinaires.

Sérine. — Globuline. — Nucléoalbumine. — Albumine rétractile et albumine non rétractile. — Propeptone. — Pyine. — Différence entre l'albumine urinaire et celle du sang. — Nephrozymase. — Caractères différentiels attribués aux albuminoïdes : 1° Variation de la température de coagulation ; 2° Variation de coagulation en présence des mêmes réactifs ; 3° Déviation de la lumière polarisée ; 4° Rétractilité ou non rétractilité du coagulum ; 5° Différences de composition élémentaire ; 6° Inégalité de résistance aux ferments. — Conclusions. — Nécessité d'indiquer dans les observations le réactif employé.

La première chose qui manque pour établir avec précision le pronostic et même le diagnostic des albuminuries, c'est une base chimique indiscutable. On n'est pas fixé en effet d'une façon bien certaine sur les qualités, les caractères, les variétés des corps albuminoïdes que l'on peut rencontrer dans l'urine. Dans la pratique habituelle, on se contente d'établir à l'aide d'un réactif plus ou moins sensible, la présence et le dosage de l'albumine : du moins on s'en est trop souvent contenté jusqu'à présent, mais à mesure que les recherches deviennent plus précises et qu'on éprouve le besoin d'analyses de plus en plus délicates, on s'aperçoit que ces procédés sommaires sont absolument insuffisants.

L'opinion habituelle est que l'on peut trouver dans l'urine les deux types d'albumine que renferme le plasma du sang, la sérine et la globuline, ou comme disent certains auteurs, la sérum albumine et la sérum globuline. Ces deux corps sont faciles à déceler, faciles à doser, et se distinguent bien l'un de l'autre par des réactions chimiques connues, et sur lesquelles il est inutile d'insister.

Mais à côté de ces corps bien connus, on peut, disent quelques médecins, en trouver d'autres qu'il importe de bien distinguer. Toutes les albumines urinaires ne se ressemblent pas, elles présentent plusieurs variétés ; chacune de ces variétés doit correspondre, sinon à une maladie distincte, du

moins à un trouble nutritif spécial. Partant de là, le diagnostic et le pronostic de toute albuminurie doivent reposer avant toute chose sur la distinction précise, minutieuse des variétés d'albumines urinaires. Le raisonnement semble impeccable. Mais les prémisses sont-elles justes ? Nous allons voir dès maintenant s'établir à ce sujet entre les divers auteurs un conflit, dont la solution n'est peut-être pas encore très prochaine.

C'est ainsi qu'on a étudié la nucléo-albumine, l'albumine phosphatée décrite par M. Gaube, et qui se rapproche probalement de la précédente, l'albumine non rétractile, la propeptone; c'est ainsi que M. Béchamp en a décrit un nombre presque illimité de variétés; c'est ainsi que M. Patein a essayé de démontrer que l'albumine urinaire ne correspond pas exactement à la sérine, que par conséquent elle n'est pas identique à l'albumine du sang.

1° La nucléo-albumine, très récemment étudiée (1), est insoluble dans l'acide acétique, à l'inverse de la globuline; elle précipite par le sulfate de magnésie à l'inverse de la mucine; elle ne précipite pas par les acides minéraux étendus; enfin elle renferme dans sa constitution du phosphore organique, probablement sous forme d'acide phosphoglycérique.

Ce sont à peu près les mêmes caractères que M. Gaube (2) donne à son albumine phosphatée, au produit de ce qu'il appelle l'albuminaturie, produit qui serait assez rebelle par la chaleur et soluble quoique incomplètement, dans les acides faibles, et dont la composition élémentaire serait la suivante : albumine, 0 gr. 33; acide phosphorique, 0 gr. 29 et chaux, 0 gr. 20. Ce corps dévierait à gauche de 92° la lumière polarisée, alors que les albumines du sang ne la font dévier que de 56 à 60°.

2° En examinant l'urine de plusieurs malades, M. Bouchard (3) observa que sous l'influence de la chaleur, surtout sous celle de certains réactifs et de l'acide picrique en particulier, le coagulum albumineux ne se comportait pas toujours de la même façon. Tantôt celui-ci se réunissait au fond du tube (*albumine rétractile*); tantôt même après un long repos, il restait flottant sous forme de petits flocons dissémi-

(1) Pickler et V. Vogt. — *Centralblt. für innere med.*, 1894, n° 17.
(2) Gaube. — Albuminaturie, *Soc. Biol.* 1891.
(3) Bouchard. — Loc. cit.

nés dans le liquide auquel il donnait un aspect louche opalescent (*albumine non rétractile*). Toutes choses égales d'ailleurs, cet aspect dissemblable ne peut s'expliquer que par une différence de composition des albumines, et probablement par une origine différente de ces corps. Mais nous n'avons pas en ce moment à nous occuper de ce dernier point, et nous n'avons à nous en tenir qu'aux différences physico-chimiques. En outre, M. Bouchard remarqua que la température de coagulation variait dans d'assez larges limites chez plusieurs albuminuriques.

3° La propeptone enfin qui serait un état intermédiaire entre l'albumine et la peptone, et que l'on pourrait aussi rencontrer dans l'urine ne se coagule ni par la chaleur, ni par les acides ; elle ne se coagule pas non plus par le sulfate d'ammoniaque, ce qui la distingue des peptones; avec une chaleur modérée elle donne la réaction du biuret.

4° A ces corps on pourrait ajouter la pyine, ou albumine du pus. Mais les caractères attribués à ce produit sont plutôt tirés de son association avec les globules purulents et des résultats de l'examen microscopique des sédiments que de ses propriétés chimiques proprement dites. Il est donc sans intérêt de s'y appesantir en ce moment.

5° En 1891, M. Patein fit à la Société de Biologie une communication tendant à prouver que l'albumine urinaire n'était pas identique à celle du sang (1). Sans entrer dans le détail de ses expériences, disons que d'après lui « les matières albuminoïdes du sang ont, en passant dans l'urine, subi une modification qui les rend moins facilement transformables en albuminoses sous l'action des alcalis » et que la réaction des albumines urinaires en présence du sulfate de soude et de l'acide acétique les rapproche plutôt de l'albumine de l'œuf que de celle du sang.

6° Jusqu'ici nous ne nous trouvons en présence que d'un nombre relativement restreint de corps albuminoïdes. Mais avec M. Béchamp (2) l'horizon s'élargit, sans peut-être s'éclairer.

(1) Patein. — Recherches sur quelques transformations de l'albumine. *Soc. Biologie,* 1891, p. 207.

(2) La néphrozymase est un ferment soluble, que M. Béchamp a découvert dans l'urine, et dont l'existence est aujourd'hui bien reconnue. C'est peut-être un corps albuminoïde, qui, chose singulière, ferait défaut dans l'urine des Brightiques. Comme ses réactions sont tout à fait différentes des albumines ordinaires, nous croyons devoir ne pas y insister ici. (Voy. Béchamp, sur les albumines physiologiques normales et pathologiques et sur l'albuminurie physiologique, *Bulletin de l'Acad. méd.,* 1892, t. XXVIII, p. 601.

Sans parler de la *néphrozymase*, qui fait l'objet principal de plusieurs mémoires, il croit pouvoir conclure de ses recherches (réactions diverses, déviations polarimétriques, analyses quantitatives) que : « Il n'y a pas qu'une albumine dans l'urine des albuminuries, il y en a plusieurs ; aucune n'est l'albumine du sérum ; elle sont diverses selon les états morbides » (*Loc. cit.*, p. 926).

Ainsi de plusieurs points, des affirmations multipliées, venues parfois des sources les plus autorisées, viennent nous apprendre qu'au point de vue chimique le plus élémentaire, sans tenir compte du malade, sans parler de pathogénie ni de diagnostic, la question des albuminuries est plus complexe qu'on ne l'a cru d'abord et qu'il y a lieu d'établir de nombreuses distinctions là où l'on n'avait vu primitivement que des phénomènes très simples.

En résumant les traits principaux d'après lesquels les auteurs précédemment cités ont conclu à la multiplicité des albumines urinaires, nous trouvons qu'ils se rapportent aux points suivants :

1° Variation de la température de coagulation. — 2° Variation de coagulation en présence des mêmes réactifs. — 3° Déviation du rayon polarisé. — 4° Rétractilité ou non rétractilité du coagulum. — 5° Composition élémentaire.

Etudions la valeur respective de ces caractères.

1° L'albumine vulgaire (blanc d'œuf, sérine) se coagule aux environs de 60°, c'est un de ses caractères constants. On pourrait croire *a priori* et on a cru que si des corps albuminoïdes se coagulent à une température inférieure ou supérieure à la précédente, c'est qu'il ne sont pas identiques comme composition chimique ou comme agencement moléculaire aux corps sus-indiqués. En réalité il n'en est rien, et la différence tirée du degré thermique de coagulabilité ne correspond à aucune différence dans la constitution des albuminoïdes. M. Harnack (1) prend l'albumine de l'œuf, la traite par de l'oxyde de cuivre pur, et répétant plusieurs fois le même traitement, finit par obtenir une albumine absolument exempte de phosphore et de phosphate, et ne laissant plus à l'incinération qu'un résidu minéral d'un milligramme par gramme. Or ce produit ne se coagule plus du tout par la chaleur. « On peut le dessécher à 100°, le

(1) Erich Harnack. — Propriétés nouvelles de l'albumine privée de sels minéraux. Travail résumé dans le *Lyon médical*, 5 janvier 1890.

reprendre par l'eau et porter la liqueur à l'ébullition sans apercevoir trace de coagulation. » Quelques esprits chagrins ou peu habitués à la chimie croiront peut-être qu'après tant de manipulations l'albumine ainsi travaillée n'est plus de l'albumine, qu'elle a perdu ses qualités natives dans ses pérégrinations à travers tant d'éprouvettes, et qu'alors les conclusions de l'auteur sont injustifiées. Il faut croire qu'il n'en est pas ainsi. Car ajoutons à cette même albumine un peu d'eau salée, et ce corps qui débarrassé de ses sels organiques avait perdu la plus caractéristique de ses propriétés, la retrouve au contact de ce sel neutre et va de nouveau se coaguler par la chaleur. « L'albumine purifiée est redevenue de l'albumine ordinaire. » Ainsi la condition qui permet à l'albumine chauffée de se précipiter, c'est son association avec des éléments minéraux. Elle-même n'est pour rien dans ce phénomène, et ce serait faire une pétition de principe que de baser des classifications sur la différence du degré thermique nécessaire pour obtenir ce résultat.

2° Les différences établies sur les variations de coagulation en présence des mêmes réactifs sont sévèrement jugées par M. Duclaux (1). « Si l'on s'en tient aux renseignements fournis, les caractères distinctifs de ces trois types sont faciles à décrire. Les *nucléo-albumines* et les *globulines* sont insolubles dans l'eau pure tout à fait débarrassée de sels; les *albumines* sont solubles. Quand on emploie comme dissolvant des solutions pauvres en sels, comme le sont par exemple les liquides naturels de l'économie, les globulines se dissolvent, les nucléo-albumines restant insolubles. Enfin, en présence de solutions concentrées, les globulines précipitent à leur tour, pendant que les albumines restent dissoutes pour ne se précipiter qu'en présence des solutions saturées de certains sels très solubles. Toutes ces distinctions se trouvent résumées dans le tableau suivant ou S signifie soluble et I insoluble :

	EAU PURE	SELS ÉTENDUS	SELS CONCENTRÉS
Nucléo-Albumines. . . .	I	I	I
Globulines.	I	S	I
Albumines.	S	S	S

(1) La différenciation des matières albuminoïdes. DUCLAUX, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 202.

On voit qu'en principe, au moins, la distinction des types est très nette.

A l'aide d'une critique très serrée, et qu'il serait trop long de reproduire ici, M. Duclaux démontre que ces distinctions sont purement artificielles et qu'on catégorise les albuminoïdes sans être bien certain qu'elle ont chacune leur individualité. C'est ainsi qu'en chemin de fer on classe suivant certaines conventions les voyageurs en premières, secondes ou troisièmes, sans pourtant qu'au fond ces voyageurs soient différents. Dans une autre article sur le même sujet, M. Duclaux, utilisant un travail très intéressant de M. Earles, montre que le sulfate de quinine en solution se comporte vis-à-vis des sels neutres comme les matières albuminoïdes, c'est-à-dire se précipite de ses dissolutions par *à coups* comme le font l'albumine, la fibrine et la caséine. La méthode de différenciation que nous visons maintenant est donc stérile : elle conduit « à donner le même nom à des substances différentes, des noms différents à la même substance » (1).

3° Relativement à l'inégalité de déviation de la lumière polarisée, nous dirons simplement que cette méthode d'appréciation est tellement délicate qu'elle comporte fatalement de nombreuses erreurs ; qu'à moins de renversement complet de la déviation de gauche à droite (ce qu'on n'a pas vu) quelques degrés en plus ou en moins ne sont pas suffisants pour établir des espèces chimiques ; qu'enfin le mélange inévitable de l'albumine avec les matières extractives, substances qui peuvent ajouter ou soustraire leur influence propre au sens ou à l'étendue de la déviation ne permet pas de baser une classification établie sur ce procédé.

4° Restent la rétractilité ou la non rétractilité de l'albumine précipitée. M. Ch. Bouchard, qui le premier avait relevé ce caractère semble y attacher aujourd'hui moins d'importance, et cependant c'est peut-être encore le trait le plus distinctif qu'on ait pu saisir ; la plupart des chimistes semblent, il est vrai, s'en désintéresser, et quoiqu'il ne donne pas de son opinion d'arguments très probants, M. Gautier écrit (2) : « Il reste très douteux que la manière d'être de ces flocons, tantôt rétractiles et tombant au fond du tube, tantôt non rétractiles et opalescents, indique deux espèces

(1) Duclaux. — Loc. cit., p. 369.
(2) A. Gautier. — Cours de chimie, t. III. p. 645.

d'albumine et permette de diagnostiquer deux sortes de lésions.... Cette rétraction, plus ou moins complète dépend bien plus de la quantité d'albumine, de la nature plus ou moins acide des urines, de leur richesse en sels et en urates, que de l'espèce d'albumine qui se coagule ». Il est fort possible que M. Gautier soit dans le vrai. Je ne puis, cependant, m'empêcher de croire que ce point spécial n'a pas été suffisamment exploré au point de vue chimique. Je ne dirai pas ici que les deux albumines en question se rencontrent dans des conditions pathologiques différentes ; ce n'est pas encore le moment de faire de la clinique. Mais je me permettrai de signaler un fait dont j'ai été le témoin. A plusieurs reprises, j'ai recherché l'albumine dans l'expectoration de certains malades, et, plus d'une fois, j'ai pu constater que la partie liquide des crachats, soigneusement filtrée, donnait, par le réactif d'Esbach, un précipité dont une partie était rétractile et l'autre partie non rétractile. Les deux moitiés du précipité étant renfermées dans le même liquide, on ne saurait invoquer ici des différences d'acidité, de richesse en sels, etc., et il semble bien qu'on ait affaire à des albumines non identiques entre elles. J'ajoute que si le fait offre par lui-même un certain intérêt, il est bien loin d'être suffisant pour servir de criterium à une distinction d'espèces.

5° Enfin des différences de composition élémentaire ont été signalées. Peut-être les méthodes chimiques ne sont-elles pas assez sûres pour qu'on puisse accepter sans réserve les différences centésimales en oxygène, en carbone, en azote signalées par MM. Béchamp ; peut-être aussi l'avenir leur donnera-t-il raison. Mais ce qui est certain, c'est qu'à côté des albumines vulgaires qui sont associées à du soufre, on trouve la nucléo-albumine, qui est combinée avec du phosphore. Sur ce point, les recherches analytiques semblent péremptoires et établissent une distinction bien réelle entre ces composés.

Un dernier élément de différenciation pourrait être tiré de l'inégalité des réactions des albumines en présence des ferments. M. Lépine (1), prenant l'urine d'un même malade à différents moments de la même journée, et soumettant

(1) Voyez Charcot. — Les conditions pathogéniques de l'albuminurie. — *Progrès médical*, 1880-1881.

l'albumine obtenue à une digestion artificielle, a constaté que l'albumine de la période de jeûne se peptonisait plus lentement, plus difficilement que celle de la digestion. Malheureusement, je n'ai pas vu que ces recherches eussent été poursuivies ; peut-être est-ce pourtant la voie qu'il faut suivre. Ce que ne donnent ni les réactions chimiques, ni les caractères physiques, peut-être les réactions presque vitales des ferments le donneront. Mais ces études sont encore trop rudimentaires pour avoir le droit d'en tirer des caractères différentiels.

Que conclure de cette discussion ? Sans vouloir établir de catégories, nous voyons, d'une part, les cliniciens avoir une certaine tendance à reconnaître de nombreuses substances albuminoïdes, s'attacher, dans les réactions de l'albumine urinaire, à des distinctions légères, minimes, peut-être illusoires, dans l'espoir de pouvoir rattacher ces distinctions à la diversité même des cas ou des espèces morbides. D'autre part, les chimistes purs, qui n'ont pas le même intérêt que nous à établir immédiatement ces catégories, nous disent avec M. Duclaux : les méthodes employées jusqu'ici sont mauvaises, il faut faire mieux et autrement. Nous ne contestons pas qu'il y ait d'innombrables variétés d'albumine. Les atomes qui se groupent pour former la molécule élémentaire de ce corps sont en quantité considérable. En variant leur agencement, sans faire varier leur nombre, on peut créer autant de corps divers qu'un saltimbanque, habile à manier des anneaux magiques, peut faire de figures différentes en les associant de mille façons. Mais tous ces corps ont entre eux une telle ressemblance, un tel air de famille, que nous ne pouvons les distinguer, et le criterium qui nous permettra peut-être un jour de les reconnaître entre eux ne nous est pas donné. « Je ne veux pas, écrit en terminant l'éminent directeur de l'Institut Pasteur (1), je ne veux pas dire qu'il n'y ait qu'une seule matière albuminoïde ; je crois, au contraire, qu'il y en a beaucoup ; mais je crois aussi que l'imagination de l'homme et une mauvaise méthode de travail en ont créé encore davantage, et que les espèces qu'on nous présente comme chimiques sont, le plus souvent, des espèces chimériques. »

La conclusion est par trop sévère. Sans doute, il faut

(1) Duclaux. — *Loc. cit.*, p. 373.

renoncer aux différences qui reposent sur la température de coagulation, sur le degré de déviation polarimétrique, sur la diversité des réactions en présence des mêmes réactifs. Mais l'aspect rétracté ou floconneux du coagulum laisse soupçonner des différences plus intimes, et l'analyse élémentaire sépare nettement la nucléo-albumine de la sérine et de la globuline. Nous admettrons donc les trois espèces ci-dessus désignées comme réellement distinctes, et nous aurons même occasion de voir que leur présence dans l'urine correspond souvent à des processus pathologiques distincts. L'avenir nous apprendra s'il faut en augmenter le nombre.

En attendant les clartés que nous réservent les progrès de la chimie, il serait bon que les cliniciens missent dans leurs observations la précision la plus extrême. Trop de cas sont encore publiés avec la simple mention du chiffre de l'albumine ; quelques-uns, trop rares encores, spécifient s'il s'agit de sérine, de globuline, de nucléo-albumine, si le précipité s'est ou non rétracté ; ce n'est point suffisant. Dans l'état d'instabilité de nos connaissances sur les albuminoïdes, alors que chaque jour un fait nouveau vient démontrer que telle réaction, considérée comme ayant une valeur absolue, n'a qu'une signification très contingente, il faut absolument indiquer quel réactif a été employé, dans quelles conditions de chaleur, de filtration, etc., quel procédé a été employé pour le dosage. Il serait même indispensable que l'on indiquât les remèdes absorbés et éliminés, certains d'entre eux pouvant simuler, certains autres modifier les réactions de l'albumine urinaire. La multiplicité des moyens utilisés pour la recherche de ce corps exige que l'on entre dans de pareils détails ; à ces conditions seulement, les observations deviendront comparables entre elles et utiles au progrès de la pathologie.

CHAPITRE II

Valeur séméiologique de l'albuminurie.

I. De l'albuminurie physiologique, théories principales.
   a. L'albumine existe toujours dans l'urine.
   b. L'albumine paraît accidentellement dans l'urine, sous certaines influences.
   c. L'albuminurie est toujours pathologique.

II. Peu d'importance de la quantité d'albumine urinaire.

III. Théories pathogéniques de l'albuminurie.
   a. Etat dyscrasique du sang.
   b. Ralentissement de la circulation rénale.
   c. Lésions de l'épithélium du rein. — L'albumine urinaire peut être l'albumine du sérum qui transsude ; elle peut être l'albumine de l'exsudat inflammatoire du rein. — Discussion de cette opinion, — Le rein n'est pas un simple filtre; il modifie les éléments qui le traversent. La nucléo albumine que l'on reconnaît maintenant vient de la destruction des épithéliums.

IV. Signification physiologique de l'albuminurie. — Importance de l'étude des autres éléments de l'urine : éléments figurés, composition chimique, matières colorantes, toxicité. — Sécrétion interne du rein.

La question de savoir si « chacun fait ses albumines », ou si les albumines sont les mêmes chez tous ceux qui en rejettent, reste en suspens, d'après ce qui vient d'être dit au chapitre précédent. Mais en dépit de cette lacune initiale, pouvons-nous avoir une idée exacte de la valeur physiologique et séméiologique de l'albuminurie? Ce symptôme correspond-il toujours à une lésion ou à un nombre limité de lésions bien déterminées, dont il peut par lui-même fixer le diagnostic et le pronostic ? Ou bien faut-il dire avec M. Dieulafoy (1) qu'elle est « un symptôme infidèle, inconstant, et partant n'a qu'une valeur minime et secondaire..... qu'elle ne doit être notre guide ni dans le pronostic, ni dans le traitement du mal de Bright » ? Tels sont les points par l'examen desquels nous allons poursuivre notre étude.

(1) Dieulafoy. — Petite urémie et petits accidents du Brightisme. — *Bullet., Acad. méd.,* 1893.

I. — De l'albuminurie physiologique.

Préalablement à toute discussion, il faut résoudre la question de l'albuminurie physiologique. Nous ne pouvons reprendre en détail ce problème si souvent posé, depuis les premiers travaux de Bright jusqu'aux mémoires récents de Kleugden, Leube, Senator, Capitan, Chateaubourg, Finot, etc., etc. Il est bien évident que si l'albumine peut se trouver normalement dans l'urine, l'albuminurie perd d'emblée la haute signification séméiologique que tant d'auteurs, et surtout tant de praticiens lui attribuent, et que ses variations de quantité n'ont plus qu'un intérêt restreint dans l'étude des maladies.

Malgré quelques diversités de détails, qui pourraient faire croire à un plus grand nombre d'opinions, on peut rapporter à trois les doctrines proposées à ce sujet : 1° L'albumine est un élément de l'urine normale. — 2° L'albumine peut apparaître accidentellement dans l'urine, en dehors de tout état morbide. — 3° L'albuminurie est toujours pathologique.

1° Les représentants de la première école sont, avant tous, Kleugden et Senator (1), appuyés sur leurs propres recherches et sur celles de Posner. Ces observateurs trouvent de l'albumine chez le tiers des sujets bien portants avec les procédés ordinaires ; en concentrant l'urine, ils réussissent à en trouver chez les autres, et donnent en même temps les raisons pour lesquelles l'albumine non seulement peut, mais doit se trouver dans l'urine normale. La discussion de ces recherches et de ces théories a été admirablement faite par MM. Lecorché et Talamon (2), et nous ne pouvons mieux faire que d'y renvoyer le lecteur. Qu'il nous suffise de dire que la plupart des chimistes et des médecins rejettent absolument cette opinion, et que nous n'en sommes pas arrivés encore à croire que l'on est malade si l'on n'urine pas un peu d'albumine, ce qui est le corollaire et la réciproque nécessaire de la démonstration de Senator.

2° Avec MM. Capitan, de Chateaubourg, Leube (3),

(1) Senator. — L'albuminurie, *Edit. française,* 1891.

(2) Lecorché et Talamon. — L'albuminurie et le mal de Bright. — Paris, 1888.

(3) Voy. Senator. — Loc. cit.

Finot (1), Zechnisen (2), Lasiadko (3), bien d'autres encore, et surtout Grainger-Stewart (4), la question est autrement résolue. Pour eux, l'albumine n'est pas un élément normal de l'urine, mais elle peut s'y rencontrer sans que l'on soit malade. Tout phénomène exceptionnel, douloureux même, n'est pas par cela même un phénomène anormal. Nous pouvons rejeter par nos sécrétions des éléments accidentellement introduits dans notre organisme, et cette élimination, loin d'être morbide, est plutôt un acte normal et tutélaire. Tel serait, dans beaucoup de cas, le fait de l'albuminurie, que l'on a pour ce motif dénommée transitoire, accidentelle ou physiologique. Tous les observateurs qui se rangent à cette opinion, ont procédé de la même façon : ils ont pris un certain nombre de sujets bien portants, soldats ou écoliers, et ont soigneusement étudié leur urine. Kleugden, Grainger-Steward, Millard, Leube examinent 435 sujets bien portants et trouvent 179 fois de l'albumine. Donc sur 100 hommes vigoureux, bien portants et en particulier des soldats, il en est 41 chez lesquels il se produit une albuminurie transitoire, sans qu'il intervienne aucun facteur extraordinaire (5). Ce sont là des faits très intéressants qui démontrent que l'albuminurie est compatible avec un état de santé florissant, avec une vie active, laborieuse, pénible, mais qui ne prouvent nullement que ce soit un fait normal. Que de misères grandes ou petites ne présentons-nous dans tous nos organes ou toutes nos fonctions, et qu'il serait plus que téméraire de qualifier de physiologiques. Croit-on que si l'on examinait un grand nombre de sujets de 18 à 20 ans, on n'en trouverait pas une forte proportion présentant les uns quelques pustules d'acné, d'autres de grandes éruptions acnéiques. Chez ceux-là, c'est un pur accident, chez ceux-ci, le début d'une dermatose qui les poursuivra jusqu'à la mort ; chez tous c'est pathologique. Peut-on dire qu'il n'en est pas de même de l'albuminurie ?

La véritable épreuve consisterait à reprendre les mêmes

(1) Finot. — Albuminurie chez les gens bien portants. — *Thèse de Lyon*, 1891.

(2) Zechnisen. — Albuminurie physiologique.— *C t l b für inn. Med.*, 1896, p. 331.

(3) Lasiadko. — Même sujet. — *Médecine moderne*, 1893, p. 201.

(4) Grainger-Stewart. — Leçons cliniques sur l'albuminurie. — *Trad. Beugnies*. — Paris, 1892.

(5) Senator. — Loc. cit., p. 43.

sujets deux ans, quatre ans, dix ans après, ce qui serait facile dans les écoles, dans l'armée, dans les grandes administrations, et de voir, après ce long délai, ce qui est advenu des sujets reconnus albuminuriques au premier examen. Si, après cette observation prolongée, il est démontré que la morbidité et la mortalité n'ont pas été plus fortes chez eux que chez les autres, si surtout leur albuminurie a disparu, nous pouvons croire qu'elle était un phénomène physiologique. Mais jusque-là, nous préférons la considérer comme un phénomène très suspect et de nature à abréger la survie de ceux qui la présentent, en ce sens qu'il est peut-être le premier indice d'une affection qui se développera ultérieurement ou qu'il témoigne tout au moins du fonctionnement défectueux d'un organe aussi important que le rein. La maladie, dont on meurt à cinquante ans, a peut-être commencé à la vingtième année. Le cardiaque qui succombe à une asystolie par lésion valvulaire, a eu son rhumatisme initial à une période bien antérieure. Le bronchitique, dont le poumon emphysémateux et sclérosé respire plus que d'une façon insuffisante pour la vie, a toussé peut-être plus de vingt hivers avant d'en arriver à l'asphyxie terminale, et dans l'intervalle s'est cru guéri bien des fois. Pourquoi n'y aurait-il pas une évolution analogue pour ces albuminuriques ?

En étudiant les conditions que les partisans de l'albuminurie transitoire énumèrent comme favorables à la production de cet incident, on ne peut pas ne pas faire une remarque. Ces conditions seraient le travail musculaire, la digestion, les bains froids, les fatigues intellectuelles, les secousses morales, la menstruation (1). Mais si d'autre part dans les albuminuries vraiment pathologiques nous recherchons les circonstances qui aggravent le mal, nous retrouvons exactement les mêmes : c'est après le travail musculaire, surtout dans la position verticale, c'est après les repas que l'albumine augmente et que la situation des malades empire; c'est aussi par le refroidissement et par les bains, c'est par le surmenage intellectuel et surtout passionnel. Enfin, chacun sait que l'époque menstruelle est toujours un moment redoutable pour les femmes atteintes de néphrite. Si l'albumine physiologique et l'albumine pathologique

(1) Senator. — Loc. cit.

obéissent ainsi aux mêmes lois, oscillent sous l'influence des mêmes causes, c'est que bien probablement elles ont la même origine, la même nature, et qu'il est illogique de les séparer.

D'ailleurs, quand on presse un peu les partisans de l'albuminurie physiologique, ils finissent par avouer que souvent cette albuminurie est le premier stade, est un mode de début de certaines néphrites, du petit rein contracté en particulier.

3° Par élimination, nous nous trouvons ainsi réduits à adopter la troisième opinion, celle qui considère toute albuminurie comme un phénomène pathologique, celle qu'ont si brillamment défendue Lecorché et Talamon, et qui finira, croyons-nous, par triompher.

II. — PEU D'IMPORTANCE DE LA QUANTITÉ D'ALBUMINE URINAIRE

L'albuminurie étant considérée comme un fait d'origine toujours morbide, on s'est demandé si la perte d'albumine que subit chaque jour le malade dans les cas chroniques n'était pas par elle-même une cause d'affaiblissement et l'un des motifs qui amènent peu à peu tant de malades à la cachexie finale. M. Bouchard note que le plus souvent la perte en albumine dans les néphrites est insignifiante, quelques grammes, souvent quelques centigrammes, qu'elle n'est jamais à comparer à la spoliation que subit un diabétique qui élimine parfois plus d'une livre de sucre en 24 heures, ni à celle d'un azoturique; qu'une nourrice qui donne à son enfant jusqu'à 40 et 50 gr. d'albumine chaque jour, n'est point épuisée pour ce fait. La déperdition en matériaux azotés par la leucomurie elle-même n'influence donc pas le pronostic, du moins dans la grande majorité des cas. Mais si l'albumine atteint le chiffre de 12, 15, 20 gr.; surtout si l'apport des matières protéïques est insuffisant, si un régime lacté absolu trop longtemps prolongé ne permet pas au malade de compenser cette dénutrition exagérée, alors le chiffre de l'albuminurie prend de l'importance. L'hypoalbuminose s'ajoute aux autres influences cachectisantes, et la densité du sérum tombe de 1030 jusqu'à 1015 ou 1013. Dans ces conditions, le pronostic est assombri par l'importance même du symptôme albuminurie; mais ces cas sont rares, et dépendent malheureusement plutôt du trai-

tement anémiant trop longtemps employé que de la marche naturelle de l'affection (1).

III. — Théories pathogéniques de l'albuminurie.

Ce n'est donc pas pour elle-même, c'est à titre d'indication, à titre de signe révélateur que l'albuminurie a une signification clinique. Par malheur on est loin d'être d'accord sur le trouble fonctionnel ou la lésion matérielle qu'elle indique, et comme il arrive trop souvent dans les interprétations pathogéniques la lumière n'a pas toujours jailli des discussions les plus longues, les plus sincères, parfois les plus passionnées.

1° Avec Gubler, Semmola, A. Robin il faudrait croire que l'albuminurie, au moins dans ses formes chroniques, est avant tout le résultat d'une altération sanguine. Que l'albumine du sang soit en excès absolu ou relatif (superalbuminose), qu'elle soit altérée dans sa constitution (dyscrasie) ou que l'excès de déminéralisation phosphatée entraîne avec elle des albuminates (albuminurie phosphaturique), c'est pour ces auteurs le sang qui est d'abord malade ; le rein ne le devient que plus tard, lorsque fatigué de laisser passer chaque jour des substances qu'il n'a pas mission régulière d'éliminer il s'altère à son tour et alors laisse passer dans l'urine non plus seulement les albumines altérées, mais l'albumine normale du sérum. A quel moment se fait cette transformation ? A quels signes reconnaît-on que la sérine saine s'ajoute ou se substitue dans l'urine aux albumines anormales ? C'est peut-être ce que l'on serait fort en peine de nous dire. « Il n'est pas inadmissible que dans certaines affections, peut-être aussi dans la maladie de Bright, il y ait des modifications qualitatives des matières albuminoïdes du sang, mais ce que nous ignorons absolument, c'est en quoi ces modifications consistent. Nous ne trouvons jamais dans le sérum que de la sérine ou de la globuline, du moins comme masse principale de la totalité d'albumine dissoute. Il se peut que nos méthodes d'investigation soient insuffisantes pour découvrir d'autres matières albuminoïdes ; en tout cas, tant que nous

(1) Voyez pour cette question : Bouchard, *Auto-intoxications dans les maladies*, p. 110. — Lecorché et Talamon, passim, de Grandmaison, *Gaz. des Hôpitaux*, 1894. — Vergely, *Journal de méd. de Bordeaux*. — G. Sée, *Bullet. acad. méd.*, 1893.
— Senator. — *Loc. cit.*, p. 177.

ne disposerons pas de moyens d'analyse plus parfaits, l'existence dans le sang d'autres espèces albuminoïdes demeure non prouvée. »

Nous ne contestons pas que dans bien des cas d'albuminurie le sang soit d'abord malade et que le rein soit pris secondairement. Dans les empoisonnements, dans les infections, la chronologie des désordres est évidente. Mais ce qui nous paraît bien loin d'être démontré, c'est que le rein demeuré sain laisse transsuder des albumines anormales. L'albuminurie dans ce cas serait un fait heureux, providentiel, dont la suppression pourrait entraîner de graves désordres ; or, ces albumines anormales, ces véritables humeurs peccantes, retenues dans le sang ne manqueraient pas de se porter ailleurs et d'y produire des désordres très fâcheux. Or je ne sache pas que jamais on ait eu à redouter la guérison d'une albuminurie. Si le sang est altéré, il peut se produire une néphrite toxique, comme il peut se produire une broncho-pneumonie ou une encéphalite toxiques, et le rein malade laisse alors transsuder de l'albumine par le mécanisme ordinaire de toutes les néphrites, comme s'il était devenu malade le premier. Mais il ne semble pas utile de créer un mécanisme spécial et hypothétique pour ces albuminuries dyscrasiques.

Ceci du reste ne nous intéresse que d'une façon accessoire, car quel que soit ce mécanisme, la lésion rénale d'origine dyscrasique évoluera sous la dépendance de l'altération sanguine générale. Celle-ci guérissant, celle-là aura toutes les chances de se réparer, au moins dans les premiers temps ; car à la longue elle finira par s'émanciper de sa cause, et persistera, cette cause même venant à disparaître.

2° Pendant longtemps on avait pensé que l'excès de pression dans le système vasculaire favorisait la filtration de l'albumine. La chose semblait simple et claire. Les albuminoïdes passent assez difficilement au travers des membranes ; plus le liquide qui les tient en solution est soumis à une pression élevée, et plus elles traversent ces membranes. L'albuminurie des cardiaques, des asystoliques paraissait un exemple excellent de ce type d'albuminurie. Mais on n'a pas tardé à démontrer qu'un excès de tension artérielle avec grande vitesse du courant sanguin était une des meilleures conditions pour faire cesser l'albuminurie. Au contraire dans l'asystolie où la pression est si forte dans le système vei-

neux général, elle reste néanmoins assez faible dans les glomérules de Malpighi, qui appartiennent plutôt au système artériel et qui sont protégés contre le reflux du sang veineux par le réseau capillaire, où se perdent les vaisseaux afférents (1). A la théorie de l'excès de pression a été ainsi substituée celle du ralentissement du cours du sang comme condition pathogénique primordiale de l'albuminurie (2). On ne saurait nier que dans le rein cardiaque, par exemple, on n'entrevoit actuellement aucune autre explication, les albumines du sang et du sérum paraissant normales et l'épithélium rénal restant très longtemps inaltéré.

3° Enfin, dans certains cas, dans la plupart des cas, sans doute, ce sont les lésions de cet épithélium qui paraissent être la condition immédiate de l'albuminurie. Il ne faut pas s'arrêter à la théorie de Küss et de Ludwig, aujourd'hui définitivement condamnée, et dans laquelle l'albumine passant à travers le glomérule devait être reprise par l'épithélium du labyrinthe. Ce travail compliqué cessait de s'accomplir lorsque le revêtement des tubuli perdait sa structure normale. Avec la manière dont nous comprenons actuellement le fonctionnement du rein, c'est par suite des lésions plus ou moins étendues des épithéliums des tubes contournés et surtout des glomérules que se fait la filtration ou l'élimination de l'albumine urinaire. La présence si fréquente des cylindres épithéliaux dans l'urine, l'examen histologique des reins malades expérimentalement (3) ou cliniquement (4) forcent à reconnaître la grande importance des lésions épithéliales dans l'albuminurie.

La plupart des auteurs considérant le rein comme un simple filtre se bornent, une fois ces lésions constatées, à déclarer que l'épithélium glomérulaire enflammé laisse transsuder l'albumine du sang. Pourquoi l'albumine passe-t-elle ainsi, alors que d'autres éléments solubles, par exemple certains médicaments, sont retenus, c'est ce qu'on n'explique pas. Le mécanisme de cette filtration, si on y réfléchit, est pourtant plus complexe qu'on ne le suppose, et on peut à ce sujet poser une série de questions sur lesquelles je demande à arrêter un instant l'attention.

(1) Charcot. — Des conditions pathogéniques de l'albuminurie, *Progrès médical*, 1880-1881.

(2) Runeberg. — Deutsch arch. fur klin med. XXIII, 1879, p. 41.

(3) Cornil. — *Soc. Biol.*, 1878-79.

(4) Lecorché et Talamon. — *Loc. cit.*

Dans son article si intéressant, et où l'on trouve au moins en germe tout ce qui a pu être écrit plus tard sur l'albuminurie, Gubler disait (1) : « Comme tous les organes de l'économie, le rein fortement enflammé exhale un plasma albumino-fibrineux, non plus par simple perspiration, mais bien par l'intermédiaire de ses éléments constitutifs, atteints d'exhalation nutritive et plastique ». Dans cette forme exsudative du mal, qu'il oppose à la forme transsudative, l'albumine représente donc simplement la partie solide et azotée des produits phlegmasiques. Frappé de cette indication, nous avons recherché quels étaient les autres organes capables d'éliminer ainsi de l'albumine, et soit par des recherches bibliographiques, soit par notre propre contrôle, nous avons constaté que l'albumine se retrouve dans toutes les sécrétions des muqueuses enflammées. Elle existe en fortes proportions dans les liquides de la leucorrhée utérine ou vaginale ; elle est aussi abondante dans le suintement de l'eczéma que dans le sérum du sang. Tous les crachats, de quelque affection thoracique qu'il puisse s'agir, bronchite, pneumonie, emphysème, tuberculose, en contiennent de fortes proportions. Les sécrétions stomacales peuvent même en contenir ; à deux reprises, une jeune fille, à jeun depuis la veille et que nous avions anesthésiée pour lui scarifier un lupus, a vomi, au réveil, des liquides filants très riches en albumine. Plusieurs fois nous avons lavé, le soir, très soigneusement l'estomac de malades atteints d'affections gastriques diverses, et, le lendemain, ces sujets à jeun laissaient retirer de leur estomac des liquides albumineux. Ainsi, tous les épithéliums enflammés exsudent, par un mécanisme que nous n'avons pas à étudier ici, des quantités plus ou moins grandes d'albumine. Cette albumine offre, le plus souvent, les caractères habituels ; elle peut même quelquefois affecter le type non rétractile. Dans un cas, auquel nous avons déjà fait allusion (2), l'albumine urinaire était rétractile, et celle des crachats non rétractile, au moins en partie. On ne saurait penser ici que cette dernière ait été préformée dans le sang, puisque le rein n'en laissait pas passer une trace. Elle était, à n'en pas douter, le résultat d'un travail inflammatoire local accompli dans les bronches du sujet.

(1) GUBLER. — Art. ALBUMINURIE. — *Dictionn. encyclop. des Sciences médicales.*

(2) ARNOZAN. — *Bulletin Soc. anat. de Bordeaux,* mai 1896.

Puisque l'albumine s'échappe par tant de surfaces, sans inquiéter autrement l'attention des observateurs, pourquoi lui faire l'honneur de tant de théories dans l'albuminurie ? Je conçois très bien qu'on la recherche, qu'on s'efforce d'en déceler la moindre trace dans l'urine, à titre d'indications d'un trouble ou d'une lésion de l'appareil rénal. Mais pourquoi s'ingénier à trouver des explications spéciales pour cet organe qui, en livrant de l'albumine dans ses sécrétions, se borne à imiter tous les organes enflammés, avec cette seule particularité qu'il la mélange à sa sécrétion naturelle ?

Pour ma part, j'inclinerais à croire que l'idée de considérer l'albumine urinaire comme un produit simplement inflammatoire s'applique à beaucoup de néphrites aiguës. Pénétrés de cette idée que le rein est un filtre inerte ou à peu près tel, on nous dit : le filtre rénal est altéré, il laisse s'échapper l'albumine du sang. Or, en même temps, l'urine devient rare, foncée en couleur, pauvre au point de vue des produits normaux de la nutrition, souvent d'une faible toxicité. Ainsi, c'est justement à ce moment où ce filtre insuffisant, usé, où ce filtre, percé, laisse échapper les substances difficilement dialysales, qu'il retient les substances solubles comme l'urée, les chlorures et peut-être même les toxines. Singulier filtre, en vérité, singulier filet, pourrait-on dire, qui, à travers ses mailles déchirées, laisse échapper les gros poissons et retient les petits ! Il est plus vraisemblable de croire que dans ces cas qui, je le répète, appartiendraient surtout aux néphrites aiguës, l'albuminurie résulte, comme le pensait Gubler, plutôt d'une exsudation que d'une transsudation. L'épithélium enflammé, au lieu de rendre le filtre rénal plus perméable, forme, au contraire, une barrière qui retient dans le sang les substances qu'il en extrait normalement pour constituer l'urine et qui, par sa surface libre, verse dans les voies urinaires les produits albumineux de son exsudation plastique (1).

(1) J'avais pensé pouvoir apporter à cette étude une contribution expérimentale importante à l'aide de circulations artificielles du rein. M. Pachon, professeur agrégé à la Faculté de Bordeaux, a fait, à ma demande, une série d'expériences sur des reins de lapin, et je le remercie de son obligeance en même temps que je le félicite de son habileté. Mais ces tentatives, très intéressantes à d'autres points de vue, n'ont pas servi au but que je me proposais. En effet, en faisant circuler à travers les vaisseaux rénaux un sérum artificiel composé d'eau, de sulfate de soude et de chlorure de sodium, on obtient par l'uretère un liquide qui, chose surprenante, contient toujours de l'albumine. Cette albumine provient peut-être du sang qui imbibe encore le rein, quoique

D'ailleurs, les éléments figurés qui accompagnent alors l'albumine urinaire (globules blancs, hématies, cylindres épithéliaux) témoignent de la réalité de ce travail inflammatoire. Ces éléments du sang ou des épithéliums malades sont les témoins nécessaires de l'inflammation. Sans entrer dans plus de détails, les leucocytes me paraissent habituellement plus nombreux et, par suite, plus importants qu'on ne le pense. J'ai compulsé ou fait compulser les registres d'analyses de trois chimistes de Bordeaux qui font, chaque année, un très grand nombre d'examens de l'urine (MM. G. Arnozan, Earles et Denigès). Le nombre de cas où la présence des leucocytes est signalée est de 1/3, ou 1/4, ou 1/6. Il n'est pas douteux qu'avec le perfectionnement apporté dans ces recherches par la centrifugation, cette proportion n'augmente encore.

Aussi toutes les altérations de l'épithélium rénal ne sont-elles pas également propres au passage de l'albumine dans l'urine. Tandis que les lésions que nous appelons inflammatoires, celles qui s'accompagnent de la desquamation des épithéliums et de la diapédèse des leucocytes y semblent éminemment favorables, d'autres lésions qui bouleversent tout aussi profondément la structure de l'organe, mais qui sont plutôt dégénératives qu'inflammatoires ne s'accompagnent d'albuminurie que d'une façon tout à fait contingente ; c'est ainsi que ce symptôme peut faire défaut dans le cancer du rein, qu'il peut manquer dans la dégénérescence amyloïde. Dans l'empoisonnement par le phosphore, quoi qu'on ait pu prétendre il est à peu près constant (1) ; mais lorsque la désintégration de l'épithélium est absolue et qu'il ne reste plus pour ainsi dire que la charpente conjonctive des tubuli, lorsque le filtre, suivant les théories admises, a perdu complètement son plus important feuillet, lorsque la fonction rénale est presque réduite à néant, l'albuminurie disparaît elle-même à son tour (2).

l'animal ait été tué par hémorragie ; elle provient plutôt de l'albumine de composition des cellules épithéliales. Quoi qu'il en soit, cette albuminurie est constante et ne permet pas, dès lors, de faire des études distinctes sur des reins sains et des reins expérimentalement enflammés. Hâtons-nous d'ajouter que cette propriété de perdre de l'albumine n'est pas spéciale aux cellules du rein. Car M. Pachon ayant fait l'expérience du foie lavé avec le même sérum, a vu que le liquide qui coulait par les veines sus-hépatiques était albumineux, même après la disparition des dernières traces de sang.

(1) Senator. —*Loc. cit.*

(2) D'Amore et Falcone.— Archives de pharmacodynamie de Gand, 1894.

D'ailleurs, à considérer les choses au point de vue de la physiologie générale des tissus, cette filtration pure et simple de l'albumine du sang à travers une membrane vivante est tout à fait en dehors des lois de la nutrition. La trop célèbre expérience de Dutrochet sur l'osmose, si intéressante au point de vue physique a été la source de nombreuses erreurs. On nous a habitués à comprendre le mécanisme des échanges à travers les membranes vivantes d'après ce qu'on observait sur des membranes mortes, et c'est bien la plus funeste pétition de principes qu'on ait pu faire. Presque jamais, peut-être devrais-je dire jamais, une membrane vivante ne se laisse traverser par un liquide organisé sans le modifier; et si l'épithélium rénal semble faire exception à cette loi pour l'urée, l'acide urique, les chlorures (1), c'est-à-dire pour les substances chimiques déjà revenues au monde inorganique, du moins semble-t-il s'y soumettre pour les substances qui ont gardé une organisation plus élevée. Dans le diabète, le sucre du sang ne passe pas tout simplement à travers le rein pour aller se mélanger à l'urine; les découvertes d'Armanni, Ebstein, Ehrlich et Straus, laissent entrevoir que l'épithélium le retient sous forme de glycogène et le retransforme en glycose avant de le verser dans la cavité des tubuli. Comme M. Lépine l'indiquait l'an dernier au Congrès de Bordeaux, il y a donc un élément rénal dans le diabète; et cet élément serait même plus important qu'on ne le suppose, si l'avenir confirme les expériences de Klemperer. En injectant de la phloridzine dans la circulation générale ou dans l'artère rénale d'un animal, cet observateur provoque la glycosurie; en la faisant ingérer à des hommes, il les rend également glycosuriques. Mais si le remède est administré à un brightique, le sucre n'apparaît généralement pas dans l'urine. Ce qui caractérise le rein enflammé au point de vue physiologique, c'est donc l'imperméabilité, ce n'est pas une facilité plus grande à se laisser traverser par les éléments du sang; et dans ces circonstances, il est assez rationnel de croire que l'albumine ne vient pas directement du sang, mais qu'elle est exsudée à la surface des tubes ou des

(1) Il est possible que plusieurs corps inorganiques, tels que le mercure, les iodures, d'autres médicaments, peut-être même certains éléments minéraux de la désassimilation circulent dans le sang associés ou combinés à des albuminoïdes et qu'ils soient dépouillés de cette gangue organique par l'action des épithéliums rénaux.

glomérules malades, comme à la surface de toutes les membranes enflammées.

Enfin un dernier point à relever est le suivant. Dans un assez grand nombre de cas, Ott a constaté que l'albuminurie proprement dite, que l'émission de sérine, était non seulement accompagnée, mais très souvent précédée et suivie par l'émission de nucléo-albumine. Quelle que soit l'idée que la chimie pure nous puisse donner de ce dernier corps, on ne saurait nier que les réactions qu'il affecte ne sont pas celles des albumines du sang, et qu'elles paraissent au contraire appartenir aux albuminoïdes provenant de la désorganisation des épithéliums. Senator avait déjà dit que la mue épithéliale pouvait être une source d'albumine urinaire; mais il ne voyait guère là que l'explication de l'albuminurie physiologique; avec les travaux récents sur les nucléo-albuminuries, il faut aller plus loin et reconnaître dans les transformations inflammatoires de l'épithélium une source appréciable de l'albuminurie pathologique.

Ces considérations, j'ai eu soin de le dire, ne s'appliquent qu'à un nombre limité de cas, ceux où il y a réellement inflammation du rein. Les autres, dans lesquels les nucléo-albumines, les cylindres épithéliaux et les leucocytes sont absents de l'urine, rentrent dans le cadre des albuminuries soumises aux lois de la physiologie pathologique que nous avons précédemment exposés.

IV. — SIGNIFICATION PATHOLOGIQUE DE L'ALBUMINURIE

Ainsi comprise, quelle sera la signification séméiologique de l'albuminurie. Ce sera celle de l'exsudat dans toute inflammation catarrhale, c'est-à-dire une signification d'importance très relative au point de vue du pronostic. Dans les inflammations bronchiques ou broncho-pulmonaires, l'expectoration donne des renseignements sur la nature de l'affection, sur le degré de son évolution; elle n'en donne que très peu sur l'étendue des lésions et sur leur gravité. On voit des bronchites peu graves à crachats très abondants; on voit des bronchites suffocantes avec une expectoration minima. Il en est pour ainsi dire de même dans la pathologie rénale. Ici, un malade rend pendant des années des quantités relativement considérables d'albumine et ne s'achemine que très lentement vers la cachexie urémique; là, au contraire, la gra-

vité du mal semble marcher de pair avec l'abondance de l'albumine, et le sujet succombe en peu de temps à la suppression rapide de l'élimination urinaire. Celui-ci traîne pendant des années une albuminurie à petites doses qu'il tolère parfaitement et qui lui permet même, sinon des excès de table, au moins un régime riche et fortement azoté. Celui-là meurt de syncope, d'éclampsie urémique ou de cachexie après avoir rendu pendant quelque temps des urines pâles, pauvres en urée et en éléments solides et dans lesquelles on décelait difficilement à l'aide des réactifs les plus précis, un simple voile opalin d'albumine.

L'anatomie pathologique rend compte de ces anomalies, de ces incohérences apparentes. Elle nous montre ici par exemple un gros rein blanc dont les épithéliums bouleversés ne laissent exsuder que l'albumine et ne laissent passer rien autre chose; là un petit rein scléreux où l'on trouve des glomérules sains qui filtrent de l'urine, des glomérules enflammés qui donnent de l'albumine, et des glomérules passés à l'état fibreux qui ne donnent plus rien du tout (1). Seulement l'anatomie pathologique ne se fait qu'après coup; et si elle vient à propos nous expliquer après la mort pourquoi les choses ont été telles auparavant, en revanche pendant la vie le symptôme albuminurie ne nous fait prévoir ni par son abondance ni par ses caractères de quelles lésions exactes il est le coefficient; il ne nous renseigne ni sur le nombre des glomérules détruits ou compromis, ni sur le degré de curabilité des lésions.

L'albumine urinaire peut donc être le signe soit d'une altération des albumines du sang, soit d'un trouble dans la circulation rénale, soit d'une lésion épithéliale du rein, soit d'un exsudat inflammatoire, versé à la surface des canalicules enflammés. Mais elle ne porte pas avec elle le cachet de son origine; ou du moins nous ne savons pas le reconnaître. Nous ne savons pas, par sa seule étude, remontrer des symptômes à la lésion; ses variations même ne nous sont que d'un médiocre secours. Car « si la néphrite augmente, l'albumine augmente; mais si par le régime vous arrivez à faire passer plus d'albumine à travers le rein, le rein n'en sera ni plus enflammé, ni plus imperméable » (2). L'albuminurie, comme le dit M. Dieulafoy, est donc un symptôme

(1) Charcot. — *Loc. cit.*
(2) Bouchard. — *An. méd.*, 1892.

infidèle et inconstant. Ajouterons-nous avec lui qu'il est de minime importance ; il nous semble téméraire de le suivre jusque-là. Dans son ardeur à détruire la légende qui, à ses yeux, fait de l'albuminurie un symptôme trop solennel, M. Dieulafoy a dépassé le but. Sans doute la disparition de l'albuminurie ne signifie pas guérison de la néphrite ; sans doute elle ne varie pas suivant les degrés de gravité du mal ; mais sa présence, même en petite quantité, a toujours une haute valeur. Elle est un élément de diagnostic et de pronostic ; elle est un signe plus matériel, plus tangible, plus indiscutable que le doigt mort ou la cryesthésie, et si, artificiellement isolée des symptômes qui l'accompagnent elle est d'une interprétation difficile, rapprochée de ces mêmes symptômes elle peut prendre une importance de premier ordre.

Quels sont donc les symptômes auxquels il faut associer constamment l'étude de l'albuminurie pour avoir une idée exacte de l'affection qui la détermine. Ce sera la recherche des éléments figurés — ce sera l'analyse qualitative et quantitative de l'urine — ce sera la détermination de sa toxicité. La première nous renseignera dans une certaine mesure sur l'état du rein et la nature des lésions, les autres sur l'état de la fonction rénale.

La valeur sémeiologique des cylindres, suivant leur constitution et leur aspect (épithéliaux, granuleux, hyalins) a été très fréquemment étudiée et on ne saurait mieux faire que de s'en rapporter sur ce point aux ouvrages classiques (Senator, Grainger-Stewart, Bartels, Labadie-Lagrave, Lécorché et Talamon. Mais la question des globules sanguins n'a peut-être pas été aussi approfondie qu'elle le mérite. Les hématies, même en petite quantité, dénotent presque toujours une atteinte portée au système vasculaire ; si peu nombreux qu'ils soient, ils indiquent au moins une congestion assez vive de l'organe et une certaine tendance à l'hémorragie. Quant aux leucocytes, ils me semblent aujourd'hui singulièrement dédaignés. Au temps où Cohnheim découvrit la diapédèse, ils eurent leur jour de gloire ; tombés dans l'oubli avec les premiers travaux de l'école Pasteur, ils ont reconquis leur rang avec la phagocytose, et aujourd'hui ils rentrent de nouveau dans l'ombre. La mode (qui oserait dire qu'il n'y a pas de mode en médecine !) les adopte ou les renie tour à tour. Mais quels que soient nos sentiments à leur égard, ils n'en

remplissent pas moins leur rôle et ce rôle est de sortir du réseau vasculaire au niveau des points enflammés. Qu'il s'agisse d'une fausse membrane diphtérique, d'un épanchement pleural, de la sérosité de certains œdèmes ou du contenu d'une phlyctène, on les retrouve toujours au milieu de l'exsudat inflammatoire. Pourquoi leur présence dans l'urine albumineuse est-elle presque qualifiée d'insignifiante ? Je ne saurais me l'expliquer ; et je crois au contraire que leur constatation, les variations de nombre qu'ils présentent peuvent nous donner des renseignements très exacts sur ce qui se passe dans le rein. On n'en trouve pas dans toutes les albuminuries ; celles où ils font défaut sont probablement dues à un ralentissement circulatoire ou à un trouble de sécrétion glomérulaire. Mais lorsqu'ils se rencontrent surtout en quantité notable, c'est qu'il y a dans la glande un travail phlegmasique. Les documents précis font malheureusement défaut sur ce point, mais je dois à M. Denigès l'indication suivante, importante par sa précision. Lorsque les leucocytes existent dans une urine albumineuse leur nombre semble varier en raison directe de la quantité d'albumine éliminée.

Enfin, comme éléments figurés de la plus haute importance, il faut rechercher avec un soin tout spécial les différents microbes pathogènes que l'on peut rencontrer dans l'urine. Il est entendu que cette recherche sera faite avec toutes les précautions d'asepsie désirables pour éviter toute chance d'erreur. Mais ces conditions étant bien remplies, si l'on trouve dans l'urine albumineuse d'un malade, soit un microbe spécifique (pneumocoque, bacille d'Eberth, bacille de Koch), soit un de ces microbes, nos hôtes habituels, dont la virulence a été momentanément exaltée (staphylocoque, streptocoque, coli-bacille), on a fait faire un pas énorme au diagnostic et au pronostic. Il y a quelques années, on aurait été presque satisfait d'une pareille constatation. Attribuant au rein des fonctions que la nature ne lui a jamais dévolues, on était enclin à le considérer comme capable d'éliminer non seulement les produits de désassimilation, non seulement les albumines anormales, non seulement les médicaments, mais encore les microbes. Il n'en est malheureusement pas ainsi. Sans doute, des bactéries d'espèces diverses peuvent sortir avec l'urine ; mais au prix d'une lésion ou d'un traumatisme du rein, et non en vertu d'une expulsion physiologique. S'il peut y avoir néphrite infectieuse, sans rejet de

microbes, l'apparition des microbes dans l'urine (pourvu que l'on puisse démontrer qu'ils ne viennent pas de la vessie) impose le diagnostic de néphrite infectieuse. Quant au pronostic, il importe non pas de les déceler une fois, mais d'en poursuivre fréquemment la recherche. Nous verrons en effet, au chapitre suivant, que s'ils disparaissent de l'urine en même temps que l'albumine, le pronostic est excellent ; que si au contraire, l'albuminurie persiste alors que l'urine est devenue stérile, le pronostic est singulièrement assombri.

Pour ces recherches, les procédés de culture et d'inoculation doivent être employés, mais avec le grand perfectionnement que la centrifugation a apporté aux examens extemporanés, le microscope suffira dans le plus grand nombre des cas.

Ces divers examens nous renseignent donc sur la nature de la lésion rénale, ils ne nous éclairent que très peu sur l'étendue de cette même lésion. C'est à l'analyse de l'urine que nous avons à demander des indications sur ce point. Tout a été dit sur la nécessité d'évaluer la quantité totale de l'urine des 24 heures, de doser l'urée, l'acide urique, l'azote total, de déterminer ce que M. A. Robin a si heureusement appelé le coefficient d'oxydation, de connaître enfin le chiffre exact des phosphates, sulfates et chlorures, pour savoir si le taux de la déminéralisation organique est normal ou modifié. Nous n'y reviendrons pas ; nous dirons seulement que c'est dans cette étude que l'on trouve véritablement les éléments du pronostic des albuminuries. Dans les affections les plus graves, le rein ne s'enflamme pas et ne dégénère pas dans toute son étendue ; s'il ne présente pas des lésions lobaires, comme le poumon dans la pneumonie franche, comme lui, dans la broncho-pneumonie, il présente des lésions lobulaires. A côté de glomérules malades, il en existe un grand nombre qui restent sains, et comme le volume naturel du rein est plus grand qu'il ne convient pour l'élimination régulière de nos déchets, il en résulte que plusieurs points de l'organe peuvent être altérés ou même détruits sans que sa fonction soit compromise. Or, c'est là le point capital du pronostic. La question d'infection mise à part, qu'importe quelques glomérules de moins, si le rein rejette tout ce que l'organisme doit éliminer ; de même que dans le poumon, ce n'est pas une grosse menace d'avoir quelques lobules distendus et atrophiés par l'emphysème si le reste fonctionne

bien et suffit à expirer tout l'acide carbonique du sang veineux. Ce qui fera le pronostic, ce ne sera donc pas le chiffre de l'albumine, ce sera l'état de la fonction de dépuration urinaire. Tant que les éléments normaux atteindront leur chiffre légitime, on pourra promettre au malade une longue survie; du moins il n'y a pas menace immédiate de mort, même avec une grosse albuminurie. Si au contraire, les éléments normaux baissent progressivement, même avec une faible albuminurie, le pronostic est grave à courte échéance : car l'urémie est proche et peut éclater inopinément. C'est ce que M. G. Sée exprimait avec une grande précision en disant : « Dans la plupart des néphrites, non compliquées d'urémie, qu'elles soient parenchymateuses ou interstitielles, l'élimination d'azote est normale, c'est-à-dire absolument dépendante de l'état nutritif de l'individu et de l'alimentation (1). »

A ce sujet, on ne saurait passer sous silence les importantes recherches de Kornblaum sur le retard de la fonction rénale dans les néphrites. « Lors du passage d'un régime pauvre en albumine à un régime plus albumineux, il s'établit un équilibre entre l'élimination azotée par les urines et l'apport plus marqué d'azote, mais bien *plus tard* chez les brightiques que chez les individus sains. De même aussi lors du passage d'une ration très azotée à un régime plus pauvre en albumine, l'excrétion des grandes quantités d'urée chez les néphritiques se maintient bien *plus longtemps* que chez un individu sain servant de témoin. Il résulte de là que l'albumine pénètre bien dans l'organisme, mais que les reins malades ne parviennent à éloigner que plus lentement la partie azotée des produits de décomposition de l'albumine (2). » Ce sont là des faits d'un haut intérêt et dont il est désirable que l'étude se poursuive. Il est certain que la mesure du retard de l'excrétion azotée chez un sujet pourrait donner une idée assez exacte de l'étendue des lésions du filtre rénal et ajouter un élément d'une précision toute spéciale au calcul de probabilités du pronostic.

La valeur des oscillations de l'urée et des autres matériaux solides de l'urine peut être d'une interprétation difficile. Le rein se borne à les éliminer, mais il ne les fabrique pas. Or, ces substances peuvent se trouver en quantité insuffisante, non parce que le rein les retient, mais parce que les organes

(1) G. Sée. — *Bullet. acad. Méd.*, 1892, t. XXVIII, p. 378.
(2) Kornblaum. — *Virchow Archiv.*, t. CXX.

qui doivent les produire sont eux-mêmes malades, ou qu'une alimentation insuffisante n'en fournit plus à l'économie. Rien n'est plus frappant à cet égard que l'extrême pauvreté en chlorures des malades soumis au régime lacté exclusif. Les affections du foie amènent l'abaissement du taux de l'urée ; les leucocytoses donnent au contraire un excès d'acide urique. De là la nécessité de s'entourer de toutes les recherches chimiques complémentaires, et surtout d'étudier dans l'urine même les éléments accessoires, tels que les matières colorantes : l'urobiline dénotant un trouble fonctionnel du foie ; l'indican, de l'intestin ; l'uroérythrine, du pancréas (Gautrelet), au moins dans quelques cas.

Les études sur la toxicité de l'urine ont donné à M. Bouchard des résultats remarquables : dans les néphrites chroniques où le rein retient les déchets de l'organisme, l'urine est moins toxique qu'à l'état normal. Dans la convalescence des maladies aiguës, au moment des crises urinaires, la toxicité augmente, ces faits sont d'un grand intérêt au point de vue de la pathologie générale, mais leur interprétation n'est pas encore définitive. Dans les cas aigus, le mélange des germes infectieux et des toxines microbiennes aux leucomaïnes de l'organisme ; dans les cachexies, le mélange de certaines substances qui favorisent la coagulation du sang, donnent des résultats d'une complexité excessive qui appelle de nouvelles recherches. D'une façon générale, une faible toxicité est un symptôme grave, la réciproque est quelquefois vraie, mais pas toujours.

Enfin, un dernier élément dont il faudrait tenir compte, si on le connaissait bien, c'est le fonctionnement de la sécrétion interne du rein. Si le corps est un « laboratoire de poisons », presque tous nos organes s'appliquent à les neutraliser ou à les détruire, et ce rôle antitoxique est certainement un des plus importants parmi ces fonctions intimes et mystérieuses que Brown-Séquard a découvertes à la plupart de nos glandes. Les propriétés antitoxiques du foie étudiées d'abord par Schiff et par Roger, ont été synthétisées dans de lumineux rapports que les auditeurs du Congrès de Bordeaux n'ont sûrement pas oubliés. Celles du rein attendent encore une série de travaux analogues. On sait bien que la glande rénale décompose certaines substances ou en combine d'autres ; on sait que l'urémie, dûe à la suppression de la sécrétion

urinaire, n'a pas toujours la même marche (1). Survient-elle brusquement par l'oblitération calculeuse des uretères, le rein ne donne plus d'urine, mais comme il continue à exister et à fonctionner au point de vue de la sécrétion interne, l'urémie arrive tardivement après une période de tolérance de huit, dix et même vingt jours. Au contraire, les reins sont-ils organiquement détruits par une maladie ou un traumatisme, comme j'en ai vu un exemple, la mort vient avec rapidité, parce que la double fonction de ces glandes est simultanément supprimée. Il y aurait donc grand intérêt à connaître dans chaque cas l'état exact de cette fonction. Malheureusement le sujet est encore plein d'obscurités. Teissier et Dieulafoy y ont apporté quelque lumière, Meyer, également; les uns par des tentatives thérapeutiques, le dernier par des expériences de physiologie. Mais on doit à M. Chipérowitch (2) les recherches les plus complètes. En nourrissant des brightiques avec des rognons crus, ce médecin a vu s'améliorer ou même guérir un certain nombre de ses malades. J'ai appliqué récemment cette médication à un brightique : l'albumine, qui se chiffrait par 5 gr., a diminué rapidement dans une notable proportion. Il est vrai que le lait avait préalablement obtenu le même résultat, mais ce que le lait n'avait pas fait, et ce qui a été réalisé par la médication rénale, c'est la disparition de la céphalée, la diminution de la toux et de l'oppression, le retour des forces, si bien que le malade a quitté l'hôpital se croyant guéri, quoiqu'il eût encore 2 grammes d'albumine par litre.

Il est difficile de donner une explication juste de ces faits: tels qu'ils sont, ils nous engagent cependant à penser que la fonction interne du rein a une valeur sérieuse, et que son intrégrité est presque aussi importante pour la vie que la sécrétion urinaire elle-même. Si nous ne pouvons pas apprécier exactement son état, la médication rénale permettra peut-être dans quelques cas de la renforcer ou de la suppléer.

(1) Bra. — La thérapeutique des tissus, p. 555.

(2) Chipérowitch. — *Revue internat. de thérap. et pharmacologie,* janvier 1896.

CHAPITRE III

Pronostic des néphrites infectieuses et des néphrites toxiques.

I. — Néphrites infectieuses. — Pronostic immédiat et pronostic éloigné. — Forme rénale des maladies infectieuses. — Néphrites d'intensité moyenne. Maladies où on les rencontre le plus souvent. — Associations microbiennes dans le rein. — Mortalité plus grande des pyrexies compliquées d'albuminurie. — Persistance de la néphrite après guérison de la maladie propathique. Recherche des microbes dans l'urine. — Caractères particuliers des néphrites infectieuses dans certaines maladies. — Néphrites infectieuses primitives. — Néphrites à staphylocoques. Leur importance au point de vue chirurgical. — Néphrites à streptocoques et à colibacilles. — Néphrites dans les infections apyrétiques.

II. — Néphrites toxi-infectieuses. — Diphtérie et choléra.

Limitation et division du sujet. — L'étude chimique des albumines urinaires ne nous a rien appris sur le pronostic des albuminuries. L'étude de la physiologie pathologique, c'est-à-dire des causes prochaines de ces phénomènes nous a donné quelques notions précieuses, mais encore insuffisantes. C'est en définitive à la clinique, à l'étude même des malades qu'il faut demander le secret des lois qui régissent la marche des albuminuries et permettent d'en porter le pronostic.

Nous demanderons ici au Congrès la permission de limiter notre sujet et d'en retrancher une part importante, celle sur laquelle tout le monde est d'accord. Quand une néphrite chronique est bien constituée, que le malade présente de l'albuminurie, de la dyspnée, des œdèmes et des troubles cérébraux, surtout de l'hypertrophie du cœur, il n'y a pas de discussion possible, le pronostic est extrêmement grave et la marche de la maladie est à peu près fatale. Ce n'est pas qu'on n'ait encore là bien des points à éclaircir. Pourquoi tel malade est-il très rapidement enlevé ? Pourquoi

tel autre a-t-il de longues rémissions? Pourquoi celui-ci mourra-t-il dans le coma? et celui-là de mort subite? Pourquoi ce dernier sera-t-il enlevé par une congestion pulmonaire suraiguë? Il y a là toute une série de problèmes fort intéressants. Mais la marche presque fatale, presque incurable de l'albuminurie, lorsqu'elle est accompagnée de tous les signes qui constituent le syndrome de Bright, ne fait de doute pour personne, et il serait superflu d'y insister.

Aussi laisserons-nous le mal de Bright de côté et nous nous attacherons uniquement au pronostic des albuminuries que l'on rencontre soit au cours des néphrites aiguës, soit au cours de maladies chroniques, et dans ce dernier cas en dehors de tout autre symptôme de lésion rénale. Dans les cas aigus, elles ne sont souvent que des épiphénomènes des grandes pyrexies, des infections fébriles (fièvre typhoïde, scarlatine, rougeole, oreillons, etc.), et dans les cas chroniques, en dehors du mal de Bright, elles se rencontrent dans une foule de circonstances pathologiques. Rien au premier abord dans ces cas ne fait prévoir le résultat de l'analyse urinaire. Le malade paraît simplement anémique; ou c'est un obèse, ou c'est un dyspeptique. L'albumine a été recherchée soit parce que le médecin voulait faire de son sujet un inventaire absolument complet, soit parce que ne trouvant nulle part l'explication des troubles présentés par son malade, il s'est demandé s'il ne s'agissait pas de quelque néphrite insidieuse. Quelquefois c'est le malade lui-même qui porte spontanément une analyse qu'on ne lui avait point réclamée.

L'albuminurie une fois découverte, les choses peuvent se passer de façons différentes. Pour les uns, cette notion n'est qu'un renseignement de plus, qui ne change en rien le diagnostic; en admettant bien entendu que la quantité d'albumine soit peu importante, le malade n'en reste pas moins un chlorotique, un dyspeptique, un obèse. Pour les autres, c'est une révélation qui bouleverse tout : l'albuminurie devient le pivot autour duquel vont évoluer le diagnostic qui affirme la néphrite, le pronostic qui fait déjà entrevoir l'urémie, la pathogénie qui explique les moindres incidents cliniques par l'insuffisance urinaire, et le traitement qui sera le régime lacté. Suivant le médecin qu'il aura consulté, le malade emportera la prescription d'un régime modéré, supportable et quelques paroles d'encouragement, ou au con-

traire l'ordre de suivre indéfiniment un régime dont les plus tolérants finissent par se lasser, et l'indication de précautions tellement minutieuses contre le froid, les écarts de régime et le surmenage que malgré les quelques mots rassurants dont l'ordonnance aura été sagement entourée, le client comprendra très bien que les plus noires complications lui sont réservées et qu'il est perdu à courte échéance.

Lequel des deux a dit la vérité? Dans quels cas le premier a-t-il raison? Dans quels cas, est-ce le second? C'est ce que dans la pratique il est bien difficile d'établir. Car l'un et l'autre peuvent citer à l'appui de leur pronostic les observations les plus probantes. L'un a vu guérir les albuminuries, l'autre les a vues aboutir à l'urémie. Le premier peut citer en sa faveur les autorités médicales les plus incontestées ; le second trouvera des défenseurs dans les mêmes Sociétés savantes, dans les mêmes Académies.

Le problème ne peut se résoudre en quelques mots, il comporte des données trop variables pour que sa solution puisse être renfermée dans une formule brève et précise. Sans avoir en aucune façon la prétention de tout embrasser, nous allons passer en revue les différentes formes cliniques de l'albuminurie, sous les titres suivants : 1° Néphrites infectieuses ; 2° Albuminuries toxiques ; 3° Albuminurie cyclique. 4° Albuminurie minima. 5° Albuminurie au cours des maladies chroniques.

I. — NÉPHRITES INFECTIEUSES

Pronostic immédiat et pronostic éloigné. — Le pronostic des albuminuries infectieuses est jugé d'une façon singulièrement différente par les auteurs, suivant qu'ils s'occupent des néphrites aiguës ou du mal de Bright. A propos des premières, Gubler (1) écrivait en 1869 : « L'albuminurie temporaire des fièvres, se dissipant avec les symptômes aigus de la maladie, n'inspire à bon droit aucune inquiétude » et vingt-cinq ans plus tard, Brault (2) établit que la question des néphrites passagères, très importante au point de vue doctrinal, est beaucoup plus simple dans la pratique, et que leur durée ne dépasse guère huit à dix jours. Il semble donc que tout le monde est d'accord pour ne pas se préoccuper

(1) Gubler. — Loc. cit., p. 524.
(2) Brault. — Traité de médecine, t. V, p. 670

de l'albuminurie dans les fièvres, simple épiphénomène que la curiosité des cliniciens fait très souvent découvrir, inutilement peut-être.

Mais s'il s'agit des néphrites chroniques ou si un praticien se trouve en présence d'un brightique, on interroge les antécédents et on ne manque pas d'attribuer l'affection actuelle à une scarlatine ou à une variole, ou à une pneumonie ancienne; on fait du brightisme actuel le successeur immédiat et direct de la néphrite infectieuse qui a dû être (on ne sait pas toujours si elle l'a été) contemporaine de la pyrexie relevée dans le passé médical du malade. « N'y a-t-il pas là un véritable abus des anamnestiques ? une scarlatine dans la jeunesse, voire même une néphrite devraient-elles donc donner l'immunité contre la néphrite de l'âge mûr ou de la vieillesse pour qu'on leur reconnaisse la possibilité de la guérison ? » (1).

Malgré leur divergence apparente, ces opinions ne sont pas au fond si contradictoires qu'on pourrait le penser. Elles signifient simplement que le pronostic immédiat des néphrites infectieuses aiguës est généralement favorable, mais qu'il peut en rester une tare rénale dont l'avenir montrera le plus ou moins de gravité. C'est à établir les conditions où le rein reste ainsi menacé que nous devons nous attacher maintenant.

Il est évident que toute albuminurie constatée au cours d'une infection ne grève pas d'une façon fatale la vie ultérieure du sujet. Il est peu de personnes qui n'aient eu dans leur existence une ou plusieurs pyrexies. (Rougeole, scarlatine, dothiénentérie, oreillons, etc.;) il est peu de fièvres qui ne s'accompagnent pas, au moins passagèrement, d'albuminurie, et cependant le nombre des brightiques est encore relativement restreint et est loin de figurer sur les tables mortuaires, parmi les maladies qui nous déciment le plus. Chez la plupart des personnes, l'albuminurie a donc guéri, et guéri définitivement.

Malheureusement il n'en est pas toujours ainsi: chez nombre de fébricitants l'albuminurie prend soit immédiatement, soit pour plus tard un caractère fâcheux, et Gubler (2) indiquait déjà les caractères qui devaient mettre en garde en pareil cas. A la fièvre franche, inflammatoire, angéioténiques il opposait la fièvre virulente et septique à caractère insi-

(1) Bard. — *Lyon médical*, 1894, t. II, p. 389.
(2) Gluber. — Loc. cit., p. 475.

dieux, portant le désordre dans les grandes fonctions, et il notait déjà que l'albuminurie fébrile, dans les cas graves, s'accompagnait de l'excrétion d'une substance hydrocarburée, analogue au bleu d'indigo, et qu'il appelait l'*indigose*, d'une certaine proportion d'albuminose, enfin d'albumine proprement dite. Les travaux nombreux qui ont paru depuis cette époque n'ont en rien changé le jugement de l'éminent professeur. Ils permettent seulement d'établir certaines classifications là où n'existaient que des distinctions peut-être un peu vagues.

Forme rénale des maladies infectieuses. — Il arrive parfois, au cours d'une maladie infectieuse, quelle qu'elle soit, que le tableau clinique se modifie brusquement. L'urine devient rare, presque absente, chargée d'albumine et d'éléments figurés ; des œdèmes apparaissent à la face, aux malléoles, à la région lombaire ; la vue se trouble, des congestions se produisent avec rapidité dans les poumons ou dans les centres nerveux et les phénomèmes cliniques de la grande urémie se développent avec rapidité. Au milieu de ces symptômes nouveaux les signes de la maladie première peuvent être profondément modifiés ; et la température, si elle devait suivre un cycle déterminé, présente des irrégularités imprévues. C'est la forme rénale des maladies, connue depuis longtemps, mais dont on a peut-être dans ces derniers temps exagéré un peu la fréquence. La gravité de la complication est immédiate ; le sujet peut être enlevé en quelques jours ou même en quelques heures. A cette gravité, il faut cependant un correctif ; si menaçantes que soient les convulsions ou l'agitation délirante ou la torpeur comateuse, ce sont des cas où le traitement ne doit pas désarmer : émissions sanguines, ventouses, drastiques, peut-être même injections de sérum doivent être appliqués avec persévérance, car nous savons, depuis les travaux du professeur Renaut (1), que dans ces cas le rein est fermé par suite d'une congestion intense qui oblitère les tubes urinaires. Mais le rein n'est pas détruit ; alors même que quelques glomérules sont profondément altérés, il en reste assez d'intacts, pour suffire à l'élimination des déchets de la nutrition, et si l'on réussit à faire cesser « cet œdème anémique » du rein, on peut voir le malade ressuscité pour ainsi dire en un très court espace de

(1) Renaut. — *Bullet. acad. méd.*, 1890.

temps, à mesure que la sécrétion urinaire se rétablit. Gravité extrême pendant quelques jours, mais guérison possible et parfois même absolue, tel est donc le pronostic de ces formes rénales.

Néphrites d'intensité moyenne. — Soit que la guérison de ces formes ait été incomplète, soit que d'emblée la néphrite ait été peu importante il existe toute une série de cas où les grands symptômes font défaut, où la maladie première suit son évolution naturelle, et où l'albuminurie est décelée parce que le médecin a voulu faire une exploration complète et détaillée de son malade sans que rien de spécial ait attiré l'attention du côté de la secrétion urinaire. Ce sont les néphrites infectieuses d'intensité moyenne, c'est là leur type le plus habituel.

Maladies où ces néphrites se rencontrent. — Toutes les maladies infectieuses ne s'accompagent pas d'albuminurie avec la même fréquence. La scarlatine qui « n'aime pas le larynx » (Trousseau), affectionne au contraire le rein, et la rougeole, qui a une prédilection très marquée pour les petites bronches, présente plus rarement des complications rénales. Sans donner de chiffres précis, Gubler assez dédaigneux d'ailleurs de la statistique avait établi une échelle graduée, dans laquelle les espèces nosologiques occupaient l'ordre suivant : choléra asiatique et choléra nostras, morve aiguë ; diphtérie infectieuse maligne, fièvre charbonneuse, fièvre puerpérale, infection purulente et putride ; fièvre typhoïde, phtisie aiguë ; bronchite capillaire ; scarlatine ; pneumonie typhoïde ou du moins grave ; variole confluente et rougeole de caractère malin; fièvre jaune; ictère grave; ramollissement bilieux et cirrhose aiguë (1). A quelques nuances près, ce tableau peut être conservé ; il n'y manque que la grippe où l'albuminurie est presque constante, que l'érysipèle où elle est très fréquente, le rhumatisme articulaire aigu où, quoi qu'on ait dit, elle me semble assez rare ; les oreillons où on la rencontre quelquefois. La coqueluche, la rage, la syphilis, affections infectieuses, mais apyrétiques, devront être rangées à part.

En créant de toutes pièces le groupe des néphrites infec-

(1) Gubler. — Loc. cit.

tieuses, M. Bouchard (1) fit faire un grand pas à la question. Dans une communication sensationnelle au Congrès de Londres (1881), il établit, pièces en mains, que l'albuminurie des fièvres se rattachait à des lésions rénales, que ces lésions elles-mêmes se reliaient à des colonies bactériennes se cultivant dans le rein et dont quelques individus pouvaient se retrouver dans l'urine du vivant même du malade. On était alors au début des études bactériologiques ; on ne concevait les microbes qu'agissant par eux-mêmes, et on ne se doutait pas qu'ils nous peuvent nuire par leurs secrétions. Nous savons actuellement qu'il peut en être ainsi, et qu'à côté des néphrites dues à la présence de microbes dans le rein, à côté des néphrites infectieuses proprement dites, il en est d'autres dues à ces sécrétions que nous appelons des toxines et qui méritent le nom de *toxi-infectieuses*. Nous nous occuperons d'abord des premières.

Associations microbiennes dans le rein. — Leur réalité, nous n'avons pas à y insister ici, a été surabondamment prouvée par la présence des microbes dans le rein et dans l'urine. C'est leur marche seulement que nous avons à étudier. Or cette marche, disons-le tout de suite, n'est point régulière, et ne se modèle en rien sur la marche même de la maladie dont la néphrite n'est qu'une complication. Sans doute dans bien des cas, l'albuminurie cesse en même temps que la maladie première ; mais bien d'autres fois, elle lui survit. Le fait semble d'abord bien étrange ; on comprend mal que des pneumocoques, des bacilles d'Eberth qui ont perdu leur virulence dans le poumon ou l'intestin, la gardent encore dans le rein. Mais on sait qu'il peut en être ainsi, et que, pour le pneumocoque en particulier, les inflammations qu'il provoque en dehors de son siège habituel, la péritonite par exemple, n'a pas du tout une évolution cyclique comparable à celle de la pneumonie. Il y a à cette divergence dans la marche de la maladie première et celle de la néphrite secondaire, une raison bien autrement importante, parce qu'elle est mieux établie. Les néphrites infectieuses sont le résultat non seulement de l'action du premier microbe pathogène, mais très souvent aussi de microbes associés. Sous l'influence des modifications imprimées à notre organisme par le pneumocoque, le bacille d'Eberth, par les germes

(1) Bouchard. — Néphrites infectieuses. Revue de médecine 1881.

inconnus qui nous donnent la rougeole, la variole ou la scarlatine ; sous cette influence, les germes morbides qui sont nos hôtes habituels, et que grâce à nos systèmes de défense nous conservons sans danger pour notre vie, redeviennent virulents, et on voit alors le rein et l'urine se peupler de staphylocoques, de streptocoques, et même, comme on l'a récemment montré, de coli-bacilles. Ainsi constituée, la néphrite infectieuse ne sera pas seulement une extension de la maladie primitive, elle aura toute la valeur d'une seconde maladie ajoutée à la première.

Mortalité plus grande des pyrexies, compliquées d'albuminurie. — Aussi l'importance de ces néphrites et de l'albuminurie qui en est la manifestation me paraît-elle singulièrement plus importante qu'on n'a généralement l'air de le croire. Concurremment avec cette néphrite, et grâce à elle la maladie première s'aggrave : alors par exemple que la mortalité générale des typhiques est de 10 ou même 5 p. %, M. Bouchard voit mourir 9 des 21 typhiques chez lesquels il a constaté une néphrite infectieuse. Dira-t-on que la présence de l'albumine dénotait dans ces cas une gravité plus grande de l'infection primitive, et qu'il n'est pas étonnant que les sujets plus infectés meurent en plus grand nombre que des sujets qui le sont moins. La chose est possible. Mais je répondrai que l'albuminurie aggrave par elle-même le pronostic, que la néphrite en faisant obstacle aux fonctions du rein détermine la rétention dans le sang des toxines microbiennes et des poisons organiques, que cette rétention se démontre par la diminution de la toxicité urinaire pendant la période d'état de la pyrexie et son exagération quand le filtre rénal se rouvre, et que pour ces raisons l'albuminurie fébrile aggrave, et aggrave notablement, le pronostic de la maladie primitive. Tous les cliniciens redoutent avec raison l'intercurrence d'une maladie fébrile ou inflammatoire chez un albuminurique, et on voudrait que cette albuminurie n'ait pas la même importance parce qu'elle survient au cours d'une maladie déclarée ; comme si ce changement dans l'ordre chronologique des facteurs pouvait changer le produit ! Cette indifférence à l'égard de l'albuminurie fébrile tient, je le crains, aux idées théoriques que nous professons sur la pathogénie. Mais en réalité, toute pathogénie mise à part, l'apparition d'albumine surtout en quan-

tité notable, surtout avec des urines peu abondantes et présentant les caractères indiqués par Gubler et par A. Robin, est faite pour assombrir le pronostic. Sans doute, ce n'est pas la forme rénale de l'infection, sans doute le sujet n'est pas menacé d'urémie, mais sa maladie première est troublée et aggravée dans sa marche. Ce que Bouchard a dit de la néphrite infectieuse typhoïde peut se dire des autres pyrexies : la mortalité est plus grande quand elles se compliquent de néphrite.

On ne saurait à ce sujet trop recommander au point de vue thérapeutique d'éviter tout ce qui peut gêner la sécrétion urinaire (vésicatoire, antipyrine, etc.) dans les cas d'albuminurie febrile, à moins d'indications tout à fait particulières.

Persistance de la néphrite après guérison de la maladie propathique. — Mais arrivons aux cas les plus ordinaires : la maladie infectieuse n'a pas pris la forme rénale et malgré l'albuminurie dont elle s'est compliquée, elle arrive à convalescence. Que va devenir cette néphrite ? Souvent elle va guérir, et complètement guérir, pendant la convalescence même. Quelquefois elle se prolongera longtemps après, mais finira encore par guérir. Quelquefois enfin, elle persistera indéfiniment et passera à l'état chronique. Nous n'avons pas de signes certains qui nous permettent de prévoir à l'avance cette évolution, qui nous permette de dire un mois après une fièvre typhoïde ou une rougeole, si nous sommes en présence d'une néphrite aiguë qui finit ou d'une néphrite chronique qui commence. Il y a cependant un fait dont il importe de tenir compte.

Recherche des microbes dans l'urine. — En étudiant les observations très complètes de néphrites infectieuses, celles par exemple de l'excellente thèse de Enriquez (1), celle de Jeanselme (2), etc., on constate que dans les cas de guérison parfaite, albumine et microbes ont simultanément disparu de l'urine, et c'est d'ailleurs ce que Bouchard avait signalé dès sa première communication. Au contraire, lorsque l'albumine persiste après la disparition des bactéries, il semble

(1) Enriquez. — Bactériologie des néphrites infectieuses. Thèse de Paris, 1891-92.

(2) Jeanselme. — Néphrite aiguë par bactérium coli. *Gazette Hebdomadaire*, 1893.

que l'on soit sur le chemin de la chronicité. Une expérience de Melchior (1) est particulièrement instructive à cet égard. Il injecte des pneumocoques de Friedländer dans la veine auriculaire d'un lapin, et détermine ainsi une néphrite aiguë avec présence dans l'urine d'albumine, de sang, de cylindres et de microbes. Au bout de quinze jours, les bactéries disparaissent, mais l'albuminurie persiste et l'animal meurt six semaines après l'inoculation. « Je constatai, dit l'auteur, une néphrite chronique avec sclérose commençante des reins, sans pouvoir déceler le pneumocoque dans le tissu rénal ni au microscope ni par des cultures : donc néphrite interstitielle chronique sans microbes comme issue d'une néphrite bactérienne aiguë. »

Si paradoxale que semble cette assertion, on peut donc dire que dans le cours d'une néphrite fébrile, il vaut mieux trouver dans l'urine des microbes que n'en pas trouver; et la chose se comprend pour peu qu'on y veuille réfléchir. Tant que les microbes accompagnent l'albuminurie, cette dernière est bien réellement infectieuse, et l'on peut garder l'espoir que ceux-ci disparaissant un jour ou l'autre, l'albuminurie disparaîtra elle-même, et que le rein pourra reconquérir son intégrité. Si au contraire l'albuminurie reste seule, après la disparition des microbes, c'est que la néphrite persiste sans mériter désormais le nom d'infectieuse, c'est qu'elle peut ou qu'elle doit passer à l'état chronique. Dès ce jour, quoi qu'il en soit, son pronostic est différent, parce que la pathogénie n'est plus la même. Elle ne relève plus en effet de microbes qui n'y sont plus, mais elle dépend d'altérations humorales ou de lésions épithéliales que nous aurons à apprécier dans un chapitre ultérieur.

Caractères particuliers des néphrites infectieuses dans certaines maladies. — Nous avons considéré jusqu'à présent les néphrites infectieuses d'une façon tout à fait générale, sans nous demander si leur évolution variait avec le germe morbide qui leur donne naissance. Les documents précis font encore défaut sur ce point ou du moins ne sont pas assez nombreux; mais on peut dès aujourd'hui supposer que le tableau clinique change quelque peu suivant le microbe qui est en jeu. Au début, les albuminuries infectieuses présentent des modalités cliniques un peu différentes; plus tard, si elles

(1) Melchior. — Cystite et infection urinaire. Traduction Hallé, p. 305.

deviennent chroniques, elles ne gardent aucun souvenir de la cause spéciale qui leur a donné naissance, et se confondent toutes dans la symptomatologie vulgaire du mal de Bright.

Tandis que dans la pneumonie, la fièvre typhoïde, l'érysipèle, la néphrite débute d'une façon sournoise au milieu de la période d'état de la maladie et que ses symptômes insidieux se confondent avec ceux de cette dernière, qui paraît à peine aggravée, pour la scarlatine et la rougeole, c'est plus souvent dans la convalescence que l'albuminurie fait son apparition, et elle le fait le plus souvent à grand fracas, amenant avec une rapidité foudroyante l'urémie cérébrale ou pulmonaire. Dans le paludisme, l'albuminurie peut se présenter sous forme d'accès paroxystiques, mais il s'agit plus souvent alors d'hémoglobinurie, dont nous n'avons point à parler. Cependant certains cas d'albuminurie intermittente ont été rattachés au paludisme.

Néphrite infectieuse primitive. — Cette périodicité ne se prolonge pas d'ailleurs indéfiniment et aboutit soit à la guérison, soit à la chronicité. Quelquefois, enfin, ces néphrites peuvent être la seule et unique manifestation d'une infection, dont elles ne sont habituellement qu'une complication. Ainsi on a étudié des albuminuries dues au bacille d'Eberth sans fièvre typhoïde, des albuminuries par pneumocoques sans pneumonie. Il semble dans ces cas qu'on est en présence d'une simple néphrite *a frigore,* et la centrifugation, le microscope peuvent seuls éclairer le diagnostic ; cultures et inoculations sont alors d'un faible secours, certaines bactéries, les pneumocoques entr'autres, perdant dans l'urine leur virulence et quelquefois même leur vitalité. Le pronostic de ces cas très spéciaux ne semble pas d'ailleurs particulièrement chargé, à en juger par les rares observations bien établies (Miccoli (1), Rasch (2), Weichselbaum (3), Sabrazès) (4).

Néphrites à staphylocoques. Leur importance au point de vue chirurgical. — Les néphrites dues uniquement aux germes pathogènes ou pyogènes vulgaires méritent une mention spéciale. L'albuminurie dans l'ostéomyélite, dans

(1) Miccoli. — Centralblat für med.Wissenschaft, 1887.
(2) Rasch. — Hosp. Tidande. 1892.
(3) Weischelbaum in Melchior. — *Loc. cit.*
(4) Sabrazès. — Note inédite.

l'anthrax a été depuis longtemps signalée, et nous savons depuis longtemps aussi qu'elle est due à la présence dans le rein et au passage dans l'urine de staphylocoques blancs ou dorés en nombre parfois considérable (Demons, communication orale). Lannelongue et Achard ont déterminé des abcès miliaires du rein par l'injection intra-veineuse de staphylocoques, et Enriquez, dans une expérience semblable, a obtenu comme seule lésion une néphrite aiguë. Ces néphrites staphylococciques peuvent être très graves, provoquer de très abondantes et très longues albuminuries (3, 4, 6 gr. par jour pendant plusieurs semaines) et contribuer à la mort par septicémie et intoxication (Sacaze) (1) ; elles peuvent aussi déterminer la mort rapide (Dessy) (2).

Leur pronostic cependant est singulièrement atténué dans certaines circonstances. Développées sous l'influence d'un des germes pyogènes les plus dangereux, elles se rencontrent, non pas toujours, mais presque toujours, au cours d'une pyosepticémie chirurgicale, comme complication d'un anthrax, d'une ostéomyélite ou d'une plaie infectée. Elles semblent alors avoir si peu d'autonomie, qu'elles suivent pour ainsi dire la fortune de la lésion première dont elles sont une émanation. Je ne sais pas exactement ce qui se passe dans la substance corticale, que, dans les cas mortels, on trouve farcie de globules blancs ; mais il semble que les staphylocoques n'y pullulent pas avec activité, et qu'il soit toujours besoin pour entretenir la néphrite, de l'arrivée de nouvelles colonies microbiennes, venues de la lésion initiale. Toujours est-il que, presque toujours, cette lésion venant à disparaître, la néphrite guérit comme par enchantement. Un malade de Terrillon (3) présente une fracture compliquée de l'avant-bras, suivie de phlegmon diffus. Trente-sept jours après l'accident, on constate de l'albumine ; le surlendemain on pratique l'amputation ; l'albumine disparaît rapidement ; cinq mois après, elle n'avait pas reparu. Bellamy, cité par Duménil (4), raconte l'histoire d'un garçon de 13 ans, porteur d'une vaste nécrose du fémur. Malgré l'ablation d'un séquestre, la

(1) Voyez : Sacaze. — Néphrite aiguë par infection staphylococcique, *Revue de médecine*, 1895, p. 186.

(2) Dessy. — Néphrite aiguë par staphylocoque, *Lo Sperimentale*, 1895, p. 209.

(3) Terrillon. — *Revue de médecine et de chirurgie*, 1887.

(4) Duménil. — 2e Congrès français de chirurgie, p. 647, *Contribution à l'étude des indications opératoires dans l'albuminurie.*

suppuration continue et le malade est albuminurique. Deux mois après la constatation de ce symptôme, la cuisse est amputée. Quatre jours plus tard l'albumine avait disparu, et au bout de quatre mois on vérifiait la persistance de la guérison. Des faits semblables sont loin d'être rares. Si quelques-uns manquent du contrôle bactériologique, si la présence des staphylocoques dans l'urine n'a pas toujours été régulièrement constatée, le rapprochement avec des faits plus complètement observés permet de les bien interpréter et de croire, je le disais plus haut, que ces néphrites ont une autonomie très restreinte et disparaissent en même temps que la lésion à laquelle elles doivent leur origine. A cela il faut cependant une condition essentielle, c'est que la guérison de cette lésion ne se fasse pas trop longtemps attendre, sinon la néphrite pourrait passer à l'état chronique.

Ces notions ont dans la pratique une importance considérable. En général l'albumine, comme l'ont montré Verneuil et ses élèves, est une contre-indication aux interventions chirurgicales. Mais si elle dépend de la lésion même sur laquelle doit porter l'opération, elle est une raison de plus en faveur de l'intervention, dont elle bénéficiera de la façon la plus directe. A ce point de vue, la recherche et la constatation des mêmes microbes dans le pus d'une plaie et dans l'urine ont une importance considérable et peuvent être d'un grand poids dans la décision à prendre relativement à l'opportunité d'une opération.

Néphrites à streptocoques. — Les streptocoques sont souvent les agents générateurs de néphrites infectieuses, soit qu'ils viennent d'un érysipèle en activité, soit d'une amygdalite phlegmoneuse, soit d'une septicémie quelconque. Rien de spécial n'a été noté à l'égard de l'albuminurie qu'ils déterminent, si ce n'est que c'est eux qu'on trouve le plus souvent associés aux infections d'ordre spécifique, telles que la fièvre typhoïde, la scarlatine, la variole, les oreillons, etc.

Néphrites colibacillaires. — Le colibacille dont le rôle a pris tant de développement pendant ces dernières années, semblait d'abord se tenir à l'écart de la pathologie rénale. Gilbert et Widal, dans deux revues importantes, mentionnent à peine la possibilité des néphrites colibacillaires. C'est à Guyon et à ses élèves Clado, Hallé, Albarran, que l'on doit

d'avoir mis en lumière son rôle dans les cystites, et par suite dans les néphrites ascendantes. Sur ce point, il n'y a rien en ce moment à ajouter à l'œuvre de Melchior, véritable chef-d'œuvre d'observation clinique et expérimentale. La gravité de ces néphrites, presque toujours suppurées, est depuis longtemps connue, et nous n'avons pas à insister sur ce point qui relève plutôt de la pathologie chirurgicale. Ce qu'il importe de savoir c'est que le rein peut être envahi par le colibacille, par la voie sanguine, et qu'il peut y avoir des néphrites aiguës hémorragiques, par le *bacterium coli commune*. Dans l'observation de Jeanselme, qui est une des plus complètes, les symptômes furent ceux de la néphrite aiguë, la guérison eut lieu au trente-quatrième jour avec disparition simultanée des bactéries et de l'albumine urinaire. Un détail intéressant à relever au point de vue de l'évolution, c'est que deux mois auparavant, la malade semble avoir eu une première atteinte ; elle avait du moins présenté les mêmes symptômes. Cette rechute d'une néphrite infectieuse n'est pas souvent notée. Est-elle due à deux envahissements successifs des reins par le colibacille ? Ou bien une colonie de ces microbes, restée dans le parenchyme à l'état non virulent, a-t-elle récupéré son activité sous l'influence du surmenage ou d'autres causes dépressives ? On ne saurait le dire. En attendant une réponse à ces questions, on est autorisé à se demander et à rechercher si certaines recrudescences observées au cours du mal de Bright ne sont pas des rechutes de néphrites infectieuses. L'urine des brightiques est en général stérile, dans les périodes à marche chronique, mais rien ne démontre qu'il en soit de même dans les phases aiguës, et si, à ce moment, elle se repeuplait de germes pathogènes, il en résulterait des indications toutes particulières pour le pronostic et le traitement.

Néphrites dans les infections apyrétiques. — Le nombre des albuminuries infectieuses est certainement plus considérable que nous ne le savons encore malgré le grand développement que leur étude a pris récemment. Aux infections fébriles dont nous venons de parler et qui toutes peuvent se compliquer d'albuminurie, il convient d'ajouter les infections apyrétiques, à marche lente ou à lente préparation ; il faudra la rechercher non seulement dans la période d'état de la maladie, mais encore peut-être dans la phase

d'incubation. Teissier l'a magistralement étudiée comme phénomène prémonitoire de certaines tuberculoses (nous y reviendrons plus tard) Gérard (1) l'a notée dans la moitié des cas de syphilis qu'il a observés, avant l'intervention du traitement mercuriel, souvent avant l'apparition de la roséole, et alors que le chancre était le seul signe apparent de l'infection. Malheureusement ces études sont encore à leur début, et nous ne savons pas quelles présomptions il faut en tirer pour l'évolution ultérieure de la diathèse; nous ne savons même pas si ces albuminuries méritent le nom d'infectieuses, ou s'il faut les classer parmi les toxi-infectieuses dont il nous reste à dire quelques mots.

II. — NÉPHRITES TOXI-INFECTIEUSES

Il paraît en effet démontré que les germes pathogènes de certaines infections agissent sur les reins non par eux-mêmes, mais par les toxines qu'ils sécrètent. L'albuminurie est connue depuis bien longtemps dans la diphtérie et dans le choléra; quand la notion des néphrites infectieuses a été établie, elle a été tout naturellement attribuée à l'action des microbes de ces maladies sur les reins. Mais l'expérience a bientôt démontré que l'on ne trouvait dans cet organe pas plus que dans l'urine ni bacille de Loffler ni bacille virgule, et que l'inoculation des toxines seules aux animaux suffisait à déterminer des néphrites.

Diphtérie et choléra. — Lecorché et Talamon avaient déjà indiqué la diphtérie comme une cause éloignée du mal de Bright, mais sans donner d'indications précises. Roux (2), dans son cours, enseigne que l'inoculation aux cobayes de cultures filtrées détermine des néphrites aiguës, dont les animaux peuvent mourir; si la dose de toxine est trop faible pour les tuer rapidement la néphrite peut passer à l'état chonique et on trouve plus tard à l'autopsie un petit rein granuleux. Enriquez et Hallion (3) ont présenté à la Société de Biologie le rein granuleux d'un singe qui avait reçu dix mois auparavant deux injections de bouillon diphtérique filtré. L'évolu-

(1) Gérard. — Alb. en malad. vénériennes. Arch. méd. militaire, 1892,

(2) Roux. — Cours de l'Institut Pasteur — (note communiquée par M. Sabrazès, que je suis heureux de remercier de son obligeance).

(3) *Société de Biologie,* 1894.

tion clinique de la néphrite avait été classique et le cœur s'était hypertrophié.

Ainsi chez l'animal sûrement, et très probablement chez l'homme, de simples toxines peuvent déterminer de l'albuminurie et des néphrites chroniques. Le problème pathogénique est ici des plus obscurs. Si l'on comprend assez bien que la pullulation dans le rein d'un germe vivant puisse y provoquer et y entretenir une inflammation, qui à la longue amène des désordres irréparables et persiste à l'état chronique même après la disparition des organismes pathogènes, on ne conçoit pas très bien comment une seule injection de poison, que l'on ne renouvelle pas, qui ne tue pas immédiatement l'animal, puisse amener une néphrite à marche progressive et chronique. Cette néphrite, ainsi émancipée de sa cause provocatrice, et se développant en dehors de toute nouvelle intoxication, laisse soupçonner que nous en avons long à apprendre sur les effets tardifs des virus. D'ailleurs ce n'est pas le problème pathogénique que nous avons à discuter, c'est le problème clinique ; et les quelques faits que nous venons de rapporter montrent que la marche évolutive de ces néphrites toxi-infectieuses est parfois redoutable.

Ce que les toxines produisent quelquefois, les antitoxines ne peuvent-elles jamais le réaliser? Il serait téméraire de rien affirmer à ce sujet, mais on ne saurait à cet égard user de trop de prudence. Il ne me paraît pas douteux qu'elles ne provoquent souvent de l'albuminurie. Car si nous étions très habitués à voir l'albuminurie contemporaine de la diphtérie, nous ne redoutions plus l'albuminurie, une fois les lésions pharyngo-laryngées guéries et les grands symptômes de l'infection disparus. Or depuis la généralisation des injections antitoxiques, il est certain que l'on voit souvent survenir l'albuminurie dans la convalescence, albuminurie quelquefois passagère, quelquefois longue à disparaître. Quelle part revient dans ces cas à la maladie infectieuse, quelle part au contre-poison, c'est ce que je ne suis pas en mesure d'établir. C'est une simple question que je me permets de poser et à laquelle les rapports de nos deux savants collègues, MM. Roger et Haushalter, sur la sérothérapie, auront sans doute répondu.

En résumé, l'albuminurie se rencontre fréquemment au cours des maladies infectieuses, surtout des maladies infec-

tieuses fébriles. Le plus souvent elle disparaît avec l'infection même. Mais il faut se souvenir : 1° qu'elle aggrave le pronostic de ces maladies ; 2° qu'elle peut devenir le point de départ d'une néphrite chronique à marche évolutive, d'un véritable mal de Bright.

CHAPITRE IV

Les albuminuries toxiques.

Albuminurie chloroformique. — Néphrite cantharidienne. — Albuminuries toxiques diverses (sulfonal, trional, créoline, acide borique, hydrogène arsénié, bismuth, phénylhydroxylamine, etc.).

Il est assez remarquable qu'on ait négligé les albuminuries toxiques presque tout autant qu'on a étudié les albuminuries infectieuses ou toxi-infectieuses. Le nombre des cas observés est cependant considérable ; le nombre des poisons ou des remèdes capables de produire l'albuminurie est plus considérable encore. Il faut, bien entendu, faire une exception pour le plomb, qui a eu, de tout temps, une place d'honneur dans l'histoire des néphrites comme dans celle de la goutte ; mais nous ne nous occupons ici que des intoxications aiguës, des empoisonnements.

Albuminurie chloroformique. — Il suffit de parcourir la partie thérapeutique de certains journaux étrangers pour se convaincre très rapidement que pas un médicament, pour ainsi dire, n'est incapable de provoquer, à certains moments, de l'albuminurie. Un des plus incriminés a été le chloroforme, auquel M. Bouchard avait déjà porté les premiers coups. Chez le lapin, l'injection sous-cutanée d'un centim. cube de chloroforme suffit à déterminer une albuminurie qui commence au bout de deux heures et dure jusqu'au lendemain, où l'animal meurt rapidement. L'inhalation du chloroforme au lapin amène de l'albuminurie et de l'hématurie. Depuis lors, de nombreuses communications ont mentionné les méfaits urinaires des inhalations chloroformiques. Dans une statistique récente, un auteur signalait 10 cas d'albumi-

nuries variées (albumine, nucléo-albumine, etc.) chez 57 enfants de 1 à 15 ans. Patein, cité par Gautier (1), écrivait : « L'albuminurie après inhalation chloroformique se produit au moins une fois sur trois », et Sironi et Alessandri (2) donnent le chiffre de 68 %.

Désireux de recueillir sur ce point des documents précis, j'ai prié mon excellent collègue et ami, le docteur Binaud, de vouloir bien étudier soigneusement cette question, qui intéresse à un si haut degré la pratique chirurgicale. Depuis le 15 janvier jusqu'au 15 juin de cette année, M. Binaud et son élève Rullier ont examiné, à ce point de vue, 77 malades ayant subi les opérations les plus diverses dans le service de M. le professeur Demons. « Les urines de chacun de ces malades ont été soigneusement recueillies avant et après l'opération, et l'albumine a été recherchée par les procédés suivants (chaleur, acide azotique, réactif d'Esbach, réactif du biuret, etc.). Dans certains cas douteux, nous avons fait le contrôle au moyen de métaphosphate de soude... Les examens ont été poursuivis au moins jusqu'au quatrième jour qui a suivi l'opération. » MM. Binaud et Rullier classent les résultats obtenus dans les cinq catégories suivantes :

1° Pas d'albumine ni avant ni après l'opération.....	38	hommes	22	femmes
2° Pas d'album. avant, album. après l'opération.....	1	»	2	»
3° Albumine avant, augmentée après l'opération.....	6	»	2	»
4° — — diminuée — —	3	»	2	»
5° — — disparue — —	1	»	»	»
	49		28	

Ainsi, trois fois seulement le chloroforme peut être incriminé de produire l'albuminurie, mais on ne saurait l'exonérer du reproche de l'aggraver chez les malades qui en sont préalablement atteints. 8 cas sur 77 constituent une proportion de plus de 10 % qu'on ne saurait négliger et qui montre avec quelle prudence il faut intervenir chez les sujets dont le rein est déjà compromis. Par contre, dans six cas, l'albuminurie a diminué ou disparu après l'opération, mais je ne pense pas qu'il faille faire honneur au chloroforme de cette amélioration. C'est à l'intervention opératoire elle-même qu'il convient de rapporter cet heureux résultat, qui s'est produit soit en ouvrant un cours plus libre à l'urine, soit en

(1) Gautier. — *Loc. cit.*, p. 644.
(2) *Bullet. Acad. méd. de Rome*, 1893.

supprimant un foyer de suppuration, comme nous l'avons déjà signalé à propos des néphrites infectieuses. Ces recherches si patiemment poursuivies, et dont on ne saurait trop remercier les auteurs, démontrent bien que le chloroforme, prudemment administré, peut aggraver, au moins momentanément, une albuminurie préexistante, qu'il ne provoque que très rarement ce symptôme chez un sujet dont le rein fonctionne d'une façon normale. Nous sommes bien loin des chiffres de Sironi et Alessandri et de Patein.

La question des anesthésies répétées à court intervalle chez le même sujet est restée en dehors des recherches précédentes. D'après quelques auteurs, ce serait une pratique à éviter, l'albuminurie devenant la règle après les secondes inhalations.

Albuminurie cantharidienne. — La néphrite cantharidienne est trop connue depuis longtemps et trop souvent mise en lumière depuis ces dernières années pour que ce soit utile d'y insister. Le vésicatoire est sûrement dangereux dans beaucoup de cas, surtout le grand vésicatoire à application prolongée ; il est dangereux quand le rein fonctionne mal, quand il est déjà en proie ou seulement exposé à une inflammation infectieuse. L'albuminurie qu'il détermine a alors un pronostic fâcheux, parce que l'élimination des substances toxiques, déjà si entravée, peut se trouver presque supprimée. Je ne voudrais pas pourtant porter les derniers coups à un remède qui a été l'arme de prédilection de nos prédécesseurs. Il y a quelques années, j'avais commencé, dans mon service, une série de recherches sur les variations de quantité de l'urine après le vésicatoire. J'ai quelquefois constaté une diminution, souvent le maintien du chiffre initial, quelquefois même une augmentation. Il y aurait certainement lieu de tenir compte de la présence ou de l'absence de la fièvre. Dans l'état pyrétique, le vésicatoire me semble habituellement mauvais ; dans l'état apyrétique, il a encore de nombreuses indications à remplir, sans préjudice pour le malade.

Albuminuries toxiques diverses. — En dehors de ces deux substances, qui ont accaparé l'attention des praticiens, il n'est pas, je le répète, un remède qui ne puisse, à un moment donné, provoquer de l'albuminurie. Soit qu'on prolonge

indéfiniment l'usage d'un médicament (sulfonal, trional) (1), soit qu'on en ingère une quantité trop forte par suicide (créoline) (2) ou par mégarde (acide borique) (3), on peut voir des accidents rénaux graves survenir, et survenir même très rapidement. Peu importe que l'absorption ait lieu par l'estomac, comme dans les cas précédents, ou par la voie pulmonaire (hydrogène arsénié), ou par la peau altérée (acide pyrogallique (4), bismuth) (5), ou par la peau saine (phénylhydroxylamine) (6), l'albuminurie se produit vite et en abondance. Malheureusement, les malades ne sont pas assez longtemps suivis : ou bien ils meurent dans les premiers jours, ou bien ils se remettent et échappent à l'observation sans qu'on sache toujours si l'albuminurie est bien complètement guérie. N'en peut-il pas rester une lésion légère du rein qui sera le principe d'une néphrite chronique ? Les poisons végétaux ou minéraux peuvent-ils, après une seule ingestion, agir comme certaines toxines après une seule inoculation ? Les documents manquent sur ce point, et c'est regrettable, car il serait bon de savoir si un empoisonnement accidentel léger ou grave, si l'usage immodéré de certains remèdes, si même l'abus excessif des antiseptiques peuvent être comptés parmi les conditions étiologiques du mal de Bright.

(1) Reinicke. — *Deutsche med. Woch.*, 1895, p. 211.
(2) Pinner. — *Deutsche med. Woch.*, 1895.
(3) Schwyzer. — *New-York med. Woch.*, 1895, n° 5.
(4) Vollmar. — *Deutsche med. Woch.*, 1896, n° 3.
(5) Gaucher et Ballé. — *Soc. méd. hôp.*, nov. 1895.
(6) Hirsch et Edel. — *Berl. klin. Woch.*, 1895, n° 41.

CHAPITRE V

L'albuminurie cyclique et l'albuminurie minima.

I. — Albuminurie cyclique. — Le cycle diurne de l'albuminurie. — Le cycle urologique. — Est-ce une entité morbide spéciale ? — Etiologie. — Absence d'éléments figurés. — Rapports du cycle albuminurique avec le cycle de la toxicité urinaire. — Influence de la position verticale. — Evolution clinique. — Le pronostic. — Albuminuries intermittentes non cycliques.

II. — Les albuminuries minima. — Albuminurie de l'adolescence. — Albuminurie résiduale. — Albuminurie parcellaire. — Albuminurie citatricielle. — Albuminurie phosphaturique. — Marche et pronostic. — Albuminurie prégoutteuse. — Influence de l'hérédité et du régime.

I. — ALBUMINURIE CYCLIQUE

S'il est une variété d'albuminurie qui ait excité dans ces dernières années la curiosité des médecins, c'est à coup sûr celle que l'on a nommée bien à tort albuminurie transitoire, albuminurie des adolescents, albuminurie intermittente, dont Pavy a caractérisé l'évolution en l'appelant albuminurie cyclique et dont Teissier a consacré l'existence en la baptisant : maladie de Pavy.

Le hasard d'abord, les recherches minutieuses et méthodiques ensuite ont montré que chez certains sujets, l'albuminurie ne se rencontrait qu'à des heures déterminées, en dehors desquelles l'urine en était complètement dépourvue. On n'a vu là d'abord qu'une bizarrerie, un fait singulier, une rareté clinique : puis les observations se multipliant, on a pu les grouper de manière à décrire à part ce type morbide et on en a fait une maladie spéciale. Il semble aujourd'hui que l'on réagisse contre cette tendance et qu'on ne doive voir dans ces cas que des formes atténuées de l'albuminurie chronique. Les personnes que cette question intéresse au point de vue historique trouveront tous les ren-

seignements possibles en 1887 dans la thèse de M. Merley (1), inspirée par M. Teissier, et dans la Revue de M. W. Dubreuilh (2) ; en 1896, dans une leçon clinique de M. Marie (3).

Le cycle diurne. — Il est incontestable que le type clinique est très net, et que le cycle diurne des phénomènes est absolument remarquable. Le malade, en général un jeune sujet, rend au réveil une urine limpide et totalement dépourvue d'albumine. Puis, dès qu'il est levé, l'albumine apparaît, augmente jusque vers quatre, cinq ou six heures du soir, et diminue ensuite, de telle façon qu'entre huit et dix heures, au moment du coucher, elle a presque ou même absolument disparu. Cette évolution que ramène chaque journée, montre bien que la digestion du premier repas est le signal de l'apparition de l'albumine ; mais celle-ci disparaît pendant la digestion du dîner, preuve irréfutable que cette albuminurie n'est pas uniquement d'origine alimentaire. Fait curieux, et sur lequel presque tous les observateurs insistent avec complaisance : le séjour au lit empêche l'apparition de l'albumine, pendant le jour, et la station debout la fait reparaître pendant la nuit (4). Ce n'est pas le mouvement qu'il faut ici mettre en cause, quoi qu'en aient pensé d'abord MM. Bouchard et Charrin : le mouvement ne modifie rien si le sujet est maintenu au lit ; c'est la position debout. Les auteurs sont presque unanimes sur ce point, et les expériences de M. Marie sont sur ce point très concluantes.

Le cycle urologique. — M. Teissier (5) poursuivant les études urologiques de ce type morbide, plus loin que la simple recherche de l'albumine, constate d'abord que celle-ci n'est jamais très abondante et ne dépasse pas 1 gr. par litre, que son arrivée dans l'urine est précédée d'une abondante émission de matières colorantes, et suivie d'une forte excrétion d'urates, puis d'urée : matières colorantes, albuminurie, uraturie, azoturie, telles sont les quatre phases que présente

(1) Merley. — Thèse de Lyon, 1887.
(2) W. Dubreuilh. — *Revue de Médecine*, 1887.
(3) Marie. — *Semaine Médicale*, 1896.
(4) Bouchard et Charrin. — Soc. de biologie, mai 1893.
(5) Teissier. — Congrès de l'A. F. A. S. Grenoble, 1885, et *Lyon Médical*, 1887.

le cycle habituel de la maladie de Pavy. Ajoutons que le sujet conserve les attributs extérieurs de la santé, que c'est tout au plus si le teint est un peu pâle, l'haleine un peu courte. Il n'y a ni œdème, ni hypertrophie du cœur, ni hypertension artérielle. Mais on constate fréquemment de la neurasthénie.

Est-ce une entité morbide spéciale ? — Jusqu'ici, tout le monde est d'accord ; mais si nous poursuivons cet examen sommaire, les divergences ne vont pas tarder à se manifester. Les uns avec Pavy, Teissier, Merley, W. Dubreuilh, font de ce type morbide une maladie à part, les autres avec Oswald, Beckmann, Landi, et avant tous, Lecorché et Talamon le considèrent comme une variété d'albuminurie se rattachant au mal de Bright. La question de doctrine entraîne avec elle une question de pronostic des plus graves ; les premiers affirment que l'albuminurie cyclique est chronique, les seconds la regardent comme appartenant le plus souvent à la phase latente des néphrites chroniques. On ne peut laisser en suspens une question de cette importance.

Etiologie. — Les points sur lesquels porte le conflit, les arguments que s'opposent les champions des deux camps sont relatifs à l'étiologie, à certains caractères de l'urine, au cycle lui-même, à la marche de l'affection. 1° Ce n'est pas une étiologie banale, que celle de la maladie de Pavy ; d'après Teissier, elle appartient surtout aux jeunes sujets de la classe aisée, à ceux dont les parents arthritiques, adonnés aux carrières libérales, mais ayant toujours plus ou moins cette neurasthénie qu'entraînent les soucis de ces professions, donnent à leurs enfants des tempéraments à nutrition retardée. Les adversaires ne contestent pas le fait, mais ils notent aussi que bien souvent l'albuminurie cyclique succède à une maladie infectieuse ; rougeole, grippe, diphtérie, scarlatine, etc., circonstance qui la rapproche bien au point de vue étiologique des néphrites vulgaires.

Absence d'éléments figurés. — 2° On a prétendu que l'urine des cycliques ne contenait pas d'éléments figurés, et c'est même là un des arguments les plus importants qu'on a mis en avant pour faire du type qui nous occupe une albuminurie sans néphrite. Or, c'est un argument auquel il faut

renoncer depuis que la centrifugation permet de déceler les moindres débris épithéliaux, les plus petites colonies microbiennes. Kraus, Oswald, Landi y découvrent des cylindres. Dans un cas que j'observe en ce moment, l'urine du matin pauvre en streptocoques, en contient le soir une quantité considérable, et présente matin et soir d'abondants staphylocoques ; c'est une petite néphrite infectieuse consécutive à une rougeole.

Rapports du cycle albuminurique avec le cycle de la toxicité urinaire. — 3° L'évolution diurne de cette albuminurie serait, au dire de ses promoteurs, un caractère tellement important qu'il suffirait à légitimer la place spéciale qu'on lui a réservée dans le cadre nosologique. A cela, Lecorché et Talamon font observer que chez la plupart des brightiques, l'albumine subit des variations tout à fait semblables à celles de la maladie de Pavy ; elle est en plus petite quantité le matin, augmente dans la journée et diminue le soir. Si elle est très peu abondante, la diminution matinale et vespérale ira jusqu'à la disparition, il ne restera que l'albumine du jour. Un mal de Bright atténué est donc identique à la maladie de Pavy, que dès lors il n'y a pas lieu de considérer comme une espèce morbide distincte. Cette assimilation est parfaitement juste, au moins à ce point de vue ; mais ces auteurs vont trop loin en écrivant : « L'intermittence n'est pas un phénomène spécial, que l'on puisse attribuer à un prétendu cycle physiologique : c'est un fait connexe à la faible teneur de l'urine en albumine » (1).

Il me semble au contraire que le cycle est en général parfaitement net, et ce qui explique à mon sens comment les oscillations diurnes de l'albuminurie se retrouvent aussi bien dans le mal de Bright confirmé que dans la maladie de Pavy, c'est qu'elles sont calquées sur les variations normales de la toxicité urinaire. On trouve en effet dans une note de Bouchard les détails suivants : « A la fin de la période de veille, à l'instant précis où l'homme s'endort, la toxicité urinaire est au minimum, à partir de ce moment, elle augmente incessamment et régulièrement pendant 16 h., d'abord pendant le sommeil, puis pendant la première moitié de la période de veille. Au moment du réveil, l'intensité toxique est cinq

(1) Lecorché et Talamon. — Cas d'albuminurie intermittente consécutive à une néphrite grippale. *Médecine Moderne,* 1892, p. 549.

fois plus considérable qu'au début du sommeil, 8 h. après le réveil, elle est neuf fois plus grande, elle est alors au maximum. A partir de ce moment, la décroissance commence, elle se fait deux fois plus vite que la croissance, et en 8 h., elle est revenue au minimum au début d'une nouvelle période de sommeil » (1).

Ainsi c'est 8 heures après le réveil, c'est-à-dire entre 2 et 4 heures de l'après-midi, que la toxicité normale de l'urine est au maximum. N'est-il pas intéressant de voir que c'est juste à ce moment que l'albuminurie est à son maximum. Le rein malade exsude d'autant plus d'albumine que l'urine qu'il excrète est plus toxique, fait très curieux et qui nous aidera à comprendre comment l'albuminurie peut se lier aux auto-intoxications. Néphrite chronique et maladie de Pavy, suivent dans leurs variations diverses les variations de la toxicité urinaire normale : le cycle n'appartient ni à la première, ni à la seconde, il relève de la physiologie. Le rein sain laisse passer sans en souffrir les urines faiblement toxiques de la nuit, et les urines fortement toxiques du jour. S'il est atteint d'inflammation, l'albumine transsudera constamment avec l'urine ; mais il y en aura moins avec l'urine faiblement toxique de la nuit qu'avec l'urine fortement toxique du jour. Entre les cas absolument physiologiques et les cas franchement morbides, trouveront place les albuminuries cycliques, dans lesquels le rein très légèrement malade suffira à donner sans mélange l'urine faiblement toxique de la nuit, mais manifestera sa souffrance en exsudant de l'albumine avec l'urine fortement toxique du jour.

Influence de la position verticale. — Quelques auteurs, surtout M. Marie, qui ne peut s'empêcher de considérer la maladie de Pavy comme une entité morbide, insistent beaucoup sur l'influence de la station verticale, et avec Stirling en font plutôt une albuminurie de posture qu'une albuminurie vraiment cyclique. Les effets de la position verticale sont à coup sûr des plus curieux : l'albumine n'apparaît pas si le sujet reste étendu. J'ai même vu une jeune fille atteinte de cette affection qui étant restée au lit quatre jours à l'occasion d'une varicelle n'eut pas du tout d'albumine pendant ce laps de temps. Mais la preuve que la station verticale ne doit

(1) Ch. Bouchard. — Toxicité urinaire. *Gazette Hebdomadaire*, 1886, p. 205.

venir cependant qu'en seconde ligne, c'est que dans l'après-midi, alors même que le malade continue à marcher, l'albuminurie diminue et peut même disparaître avant que le malade se recouche. L'action cyclique est ici manifeste.

Evolution clinique. — 4° Toutes ces considérations doivent d'ailleurs céder le pas au jugement de la clinique. Que deviennent les albuminuries cycliques? Les partisans de l'entité morbide font observer que, l'urologie mise à part, les sujets sont bien portants ; tout au plus accordent-ils un peu de neurasthénie. Ce serait déjà bien quelque chose, la neurasthénie n'étant pas de ces symptômes avec lesquels on a le droit de ne pas compter. Mais il y a souvent bien autre chose : l'un présente un peu d'œdème de la face, l'autre des céphalées, de l'essoufflement, de l'inaptitude au travail ; celui-ci est pâle, anémique, languissant. Les hémorragies sont souvent signalées, parfois même l'hémoptysie. D'autre fois on signale le gonflement des pieds, les crampes, la gastralgie, d'autres fois encore les troubles vaso-moteurs les plus singuliers, de telle façon qu'il faut être singulièrement optimiste pour définir l'albuminurie cyclique, comme survenant chez des individus en apparence bien portants.

Sans s'attarder à ces quelques troubles, qui pourtant empoisonnent la vie de ceux qui les subissent, on insiste beaucoup sur la bénignité de l'affection. Tel malade est resté en observation huit ans, et il n'est pas mort ; tel autre a fini par voir son albumine disparaître ; plus nombreux encore sont ceux dont l'état persiste sans se modifier. Ce n'est donc pas la même affection que le mal de Bright. A cela Lecorché et Talamon répondent avec infiniment de justesse : tout le monde admet que le mal de Bright se prépare par de longs prodromes, on lui reconnaît de longues étapes préurémiques, quelquefois même des étapes préalbuminuriques. Mais ces phases prémonitoires on les reconstitue le plus souvent pour chaque malade par les commémoratifs. Avant d'être définitivement étiqueté brightique l'un a eu pendant de longues années des épistaxis, des troubles dyspeptiques, l'autre a été toute sa vie incapable de tout travail. Qui sait si à ce moment l'un et l'autre n'avaient pas déjà de l'albuminurie cyclique? et inversement quand nous rencontrons une maladie de Pavy, qui peut affirmer qu'elle ne prépare pas peu à peu une néphite chronique? Ce n'est malheureusement pas

une hypothèse pure ; cette transformation a été vue (Lecorché et Talamon), Landi a soigné une jeune fille, chez qui à chaque époque menstruelle revenait un peu d'œdème au front et aux joues, et chez qui l'albuminurie cyclique finit par devenir permanente.

Pour ma part, malgré l'autorité et la sympathie des noms des partisans de l'entité morbide, je n'hésite pas à considérer l'albuminurie cyclique comme la manifestation d'une néphrite légère, pouvant peu à peu aboutir au mal de Bright.

Le pronostic. — Est-ce à dire que son pronostic soit fatal, que la chronicité et l'urémie sont le lot inévitable des cycliques? Telle n'est point notre pensée. Le syndrome de Teissier-Pavy est l'indice d'une néphrite légère: cette néphrite peut mal tourner. Mais elle peut aussi évoluer d'une façon favorable. Il n'est pas nécessaire que l'on en meure pour affirmer le diagnostic. Je crois au contraire que l'albuminurie cyclique peut guérir; les cas de Teissier et Merley en font foi, et Landi a même cité un cas très intéressant où une albuminurie permanente a fini par guérir après avoir passé par une période d'albuminurie cyclique. La lésion rénale dont ce syndrome est la caratéristique est une lésion curable; sa guérison n'est pas certaine, mais elle est possible, elle est peut-être même assez fréquente, ce qui n'est pas une raison pour en faire une maladie séparée des néphrites qui ne guérissent pas.

D'après quels signes pourra-t-on préjuger la marche ultérieure d'une albuminurie cyclique? Le peu d'ancienneté de la maladie, le peu d'abondance de l'albumine, le peu de durée de la phase albuminurique de chaque jour seront des signes favorables. Si je l'osais, je dirais que la nucléo-albumine est d'un meilleur augure que la sérine; car elle semble provenir de la désintégration d'épithéliums presque normaux, se rencontre au début et à la fin de plusieurs albuminuries et paraît se rattacher à des lésions encore superficielles ou en voie de réparation, la sérine provenant de lésions plus constituées. Mais ce n'est encore là qu'une donnée trop vague. Enfin l'état général de la santé a une importance considérable. Si le sujet est réellement bien portant, le pronostic reste bon; si les troubles neurasthéniques ou vaso-moteurs s'accentuent c'est que la maladie s'aggrave; si l'albuminurie

devient permanente, la chronicité est établie ; si le cœur s'hypertrophie, c'est le mal de Bright constitué. Mais même dans les cas où cette terminaison redoutable a eu lieu, la maladie a lentement évolué, de telle façon que soit comme pronostic immédiat soit comme pronostic éloigné, le syndrome de Pavy-Teissier laisse généralement au malade et au médecin de longues et réconfortantes espérances.

Albuminuries intermittentes non cycliques. — Toutes les albuminuries intermittentes ne sont pas des albuminuries cycliques. Dans quelques cas l'albuminurie est plus abondante le matin que le soir ; chez certains malades, elle se montre sous l'influence d'accès d'asthme ou d'accès convulsifs ; quelquefois elle survient comme manifestation de fièvre paludéenne, et se rattache alors le plus souvent à l'hémiglobinurie paroxystique. Ces diverses formes ne pourraient être bien étudiées qu'avec des documents nouveaux.

II. — LES ALBUMINURIES MINIMA

A l'albuminurie cyclique, il faut rattacher un certain groupe d'albuminuries, un peu confus peut-être au point de vue pathogénique, mais assez reconnaissable au point de vue clinique par la petite quantité d'albumine que contient l'urine et par la bénignité au moins apparente des symptômes concomitants : pour ne rien préjuger, nous l'appellerons avec Lecorché et Talamon, groupe des *albuminuries minima*.

Les malades de cette catégorie ne procèdent pas tous de la même origne. Les uns sont des sujets qui ont eu antérieurement une néphrite infectieuse et qui n'en ont jamais complètement guéri. Les autres sont des jeunes gens à hérédité plus ou moins arthritique, chez lesquels des migraines, précoces ou quelques autres signes font épier par le médecin les premiers symptômes caractéristiques de la diathèse goutteuse. D'autres enfin sont des gens riches, bien nourris, mangeant chaque jour un peu plus qu'il ne faudrait et ne consommant pas par un exercice nécessaire le surplus de leur alimentation. Quelques-uns, comme A. Robin l'a si bien observé, sont en même temps phosphaturiques et neurasthéniques (1).

(1) A. Robin. — Les albuminuries phosphaturiques, *Bull. acad. médecine*, 1893.

Le trait commun qui réunit ces malades, c'est la continuité et la faible quantité de leur albuminurie. A quelque moment qu'on l'examine, on trouve toujours de l'albumine mais on en trouve toujours très peu : 0 gr. 25, 0 gr. 30, 0 gr. 50, rarement davantage.

Le chiffre peut cependant s'élever jusqu'à 1 gr. sans qu'on ait encore le droit de supprimer l'épithète de minima. Suivant Teissier, il faudrait distinguer deux ordres de cas : dans le premier, le malade a une dose quasi invariable d'albumine, que n'influencent ni le régime, ni l'exercice, ni le travail musculaire, ni aucune circonstance physiologique. Dans le second, le chiffre de l'albumine reste habituellement le même, mais est nettement influencé par certaines conditions. Un malade est sensible au refroidissement, un autre à la fatigue, un autre au régime, et Teissier cite le cas d'un ancien scarlatineux qui ne pouvait prendre du bouillon de bœuf sans voir son albuminurie augmentée dans de très notables proportions.

Albuminurie de l'adolescence. — La pathogénie de ces états a plus préoccupé les médecins que leur évolution clinique. Comme ils sont fréquents chez les jeunes sujets, on a voulu en faire un incident de la croissance, incident moitié physiologique, moitié pathologique et on les a appelés *albuminurie de l'adolescence*. Sans mettre en doute que cette période de la vie ne soit favorable à l'apparition de ces phénomènes, nous ne pouvons considérer cette cause comme suffisante, et nous pensons qu'une circonstance pathologique doit toujours ajouter son influence à celle de l'âge. Le nom proposé est donc insuffisant.

Albuminurie résiduale. — Le nom d'*albuminurie résiduale* a été proposé pour viser les cas où il s'agissait de néphrites aiguës incomplètement guéries, ou de périodes de rémissions dans le cours d'une néphrite chronique. La résolution de l'inflammation rénale a été incomplète; quelques points malades laissent encore passer de l'albumine, et il semble que désormais la chronicité soit acquise et que rien ne puisse faire disparaître ces reliques de néphrite (1). Cuffer

(1) Teissier. — *Traité de thérapeutique appliquée,* d'A. Robin, fasc. 2, p. 86.

et Brault (1) d'une part; Bard (2), de l'autre précisent de façons un peu différentes la signification de ces albuminuries résiduales.

Albuminuries parcellaires. — Les premiers les appellent *parcellaires,* indiquant ainsi que dans le rein quelques lobules, quelques glomérules sont seuls restés malades, le reste de l'organe ayant récupéré son état normal. L'anatomie pathologique donne souvent raison à cette opinion, en montrant que dans le rein, comme d'ailleurs dans tous les organes, les lésions procèdent par îlots séparés. Si le nombre des îlots compromis est peu considérable, la survie pourra être très longue, mais vienne un refroidissement, une maladie infectieuse, un nouveau lot de glomérules et de tubes va être compromis et perdu pour la dépuration urinaire. Peu à peu sous l'influence de ces soustractions successives, un moment arrivera où le champ de la sécrétion urinaire sera trop restreint et où l'anémie éclatera comme l'asphyxie lorsque le poumon a été peu à peu diminué par une série de broncho-pneumonies. Si ces atteintes successives ne se produisent pas, aucune évolution fâcheuse ne menace le malade; mais il garde indéfiniment son albuminurie.

Albuminurie cicatricielle. — Celle-ci, dans l'hypothèse de Bard, mériterait le nom de *cicatricielle.* D'après le professeur Lyonnais, certaines néphrites se termineraient par une régénération imparfaite des épithéliums qui, dans ce nouvel état, seraient impropres à retenir l'albumine du sang. De là ces albuminuries à petite dose, mais indéfinies, qui ne menacent pas plus l'existence qu'une cicatrice cutanée. L'hypothèse est ingénieuse; elle s'appuie sur quelques faits où le microscope a montré des altérations épithéliales spéciales, mais elle a besoin de confirmation. Il est certainement plus sage de laisser à ces états le nom d'albuminurie *minima.* Il ne préjuge ni la nature, ni la cause et indique seulement le seul fait facilement constatable : la faible dose de l'albumine.

Ces albuminuries ne sont d'ailleurs pas bien différentes par leurs caractères et par leurs symptômes généraux de l'albuminurie cyclique, et nous nous permettons de supposer que dans bien des cas elles sont réellement cycliques. L'usage

(1) Brault. — *Loc. cit.*

(2) Bard. — Persistance de l'albumine dans les urines après la guérison des néphrites épithéliales aiguës. — *Lyon médical,* 1894, p. 355.

est établi maintenant de faire analyser par les chimistes un échantillon du mélange de l'urine des 24 heures. Or, que l'urine d'un cyclique soit examinée ainsi et le malade sera immédiatement classé parmi les albuminuriques minima. Au contraire, qu'on prenne séparément l'urine du matin et celle du soir de plusieurs albuminuriques minima et on en verra quelques-uns passer dans la catégorie des cycliques.

Albuminurie phosphaturique. — L'albuminurie phosphaturique de M. A. Robin, du moins à son degré le plus simple, rentre dans cette catégorie. Il montre lui-même qu'elle a été confondue maintes fois avec l'albuminurie intermittente ou cyclique, mais il la distingue par la phosphaturie qui l'accompagne, par la diminution des oxydations azotées, et comme ces phénomènes urologiques démontrent à son avis une dénutrition exagérée des organes riches en phosphore, il établit que le trouble primitif est un trouble de nutrition, que la petite albuminirie qui en résulte est d'origine dyscrasique, il montre en même temps que dans ses deux premiers degrés elle doit comprendre une partie des cas que les neurologistes englobent sous le nom collectif de neurasthénie. A des degrés plus avancés elle se rapprocherait du mal de Bright et finirait même par se confondre avec lui.

Marche et pronostic. — Sans nous arrêter à ces considérations pourtant assez importantes, et en prenant les faits tels qu'ils nous sont livrés, cherchons quelle est la marche de ces albuminuries. Quelquefois elles guérissent. Cette terminaison est possible, quand il n'y a pas d'hérédité fâcheuse, quand il s'agit d'un reste de néphrite infectieuse légère.

Albuminurie prégoutteuse. — Quelquefois elle est le prélude d'un accès de goutte franche : c'est alors l'*albuminurie prégoutteuse* sur laquelle Lecorché et Talamon et Teissier ont si justement insisté. Quelquefois enfin elle est le prélude ou plutôt le premier acte d'un mal de Bright qui se déroule peu à peu ou rapidement avec ses phénomènes classiques.

Influence de l'hérédité. — Certaines circonstances permettent de prévoir l'évolution qui va suivre, quand on connaît leur influence dans l'albuminurie. La première, c'est l'hérédité. Lecorché et Talamon ont signalé l'hérédité directe

du mal de Bright, et ils ont parfaitement raison. Je ne sais quel auteur a signalé une famille où l'albuminurie se transmet de génération en génération et chez laquelle d'anciens portraits, aux faces bouffies, laissent soupçonner que l'albuminurie remonte fort loin dans les siècles passés. Je connais pour ma part une famille où une brightique, sœur d'un brightique, a une petite fille atteinte d'albuminurie cyclique et dont un fils a eu une néphrite infectieuse grave. Les affections du cœur, celles du poumon, celles de l'encéphale, celles de l'estomac sont héréditaires. Pourquoi celles du rein échapperaient-elles à cette loi? Est-il interdit de croire qu'on peut transmettre à ses enfants de mauvais reins, comme on leur transmet mauvais d'autres organes, c'est-à-dire des reins dont l'épithélium est fragile, mal défendu contre les causes morbides. La ressemblance aux ascendants qui s'accuse dans des détails insignifiants, tels que la couleur des cheveux, la nuance de la peau, etc., ne pourrait-elle s'affirmer dans la structure intime des organes essentiels de la vie? Aussi doit-on redouter l'albuminurie même minima, quand elle atteint un sujet dont l'hérédité rénale est fâcheuse.

L'hérédité goutteuse ou arthritique doit inspirer des préoccupations analogues, à l'égard de la goutte ; c'est dans ces conditions que l'albuminurie minima a justifié souvent son nom de prégoutteuse ; car elle précède ou la goutte articulaire ou la gravelle.

Influence du régime. — Enfin, dernière condition à bien établir, il faut tenir compte du régime. Mon distingué collègue et ami, le docteur Earles, qui fait annuellement un grand nombre d'analyses urinaires, est arrivé à se convaincre que la généralité des habitants du quartier riche où il habite, est nantie d'une albuminurie minima. Au contraire, ayant eu occasion d'examiner, il y a quelques années, l'urine de 20 religieuses pauvres et sobres (Petites Sœurs des pauvres), il ne la constata que chez une seule déjà âgée. Ces classifications sociales des albuminuries ont bien leur importance ; elles font saisir sur le vif l'importance du régime et de l'hygiène individuelle. « D'ailleurs, ajoute M. Earles, ce qui m'a frappé en dehors de sa fréquence, c'est que cette maladie est merveilleusement supportée... et qu'après des années, elle finit par disparaître, quand la dose d'albumine ne dépasse pas 0 gr. 50 par litre au maximum. » (1).

(1) Earles. — Note inédite.

L'hérédité et le régime sont les deux conditions maîtresses du pronostic de l'albuminurie minima. Sont-elles bonnes, elle guérira ou tout au plus persistera indéfiniment sans complications. Sont-elles mauvaises, le sujet devra s'attendre, suivant les circonstances, à la goutte, à la gravelle ou au mal de Bright. Ces considérations s'appliquent tout aussi exactement à l'albuminurie cyclique.

CHAPITRE VI

Albuminuries dans les maladies chroniques.

I. — Albuminurie cardiaque. — Causes et époque de son apparition. — Caractères de l'urine. — Intermittences. — Pronostic. — Causes accidentelles d'albuminurie chez les cardiaques. — Albuminurie dans les lésions bronchopulmonaires.

II. — Albuminuries dans les autointoxications.
a. Surmenage. — Néphrite *a frigore*. — Brûlures. — Dermatoses.
b. Autointoxications d'origine digestive.
c. Autointoxications d'origine hépatique. — Lésions du foie sans ictère ; lésions du foie avec ictère.

III. — Albuminurie dans les maladies du système nerveux.

IV. — Albuminurie des diabétiques. — Forme grave. — Forme bénigne. — Nature de ces albuminuries. — Complications. — Pronostic.

V. — Albuminurie des tuberculeux. — Tuberculose rénale. — Albuminurie par autointoxication. — Albuminurie prétuberculeuse.

Les albuminuries dont il nous reste à parler sont celles qui compliquent les maladies chroniques. Il faudrait à la rigueur passer en revue toutes les maladies chroniques, toutes les diathèses, toutes les intoxications. Mais cette revue aurait donné à ce rapport, déjà très long, des dimensions véritablement exagérées. En outre quelques variétés ne devront pas nous arrêter longtemps parce qu'elles sont bien connues (albuminurie saturnine, goutteuse) ; d'autres ont été l'objet de si peu de travaux qu'on ne pourrait que résumer ou même reproduire un ou deux mémoires parus à leur sujet. Pour ces divers motifs, on nous pardonnera d'avoir éliminé de notre cadre certaines formes, comme celles qui compliquent les cystites et les maladies des organes génitaux, et de n'avoir dit que quelques mots des albuminuries d'origine nerveuse. Ces points trop spéciaux auraient entravé notre marche et fait perdre de vue par l'accumulation des détails l'ensemble du sujet.

I. — ALBUMINURIE CARDIAQUE

Causes et époque de son apparition. — L'albuminurie est une complication fréquente des maladies du cœur ; elle survient pour la première fois quand le cœur commence à se laisser forcer, elle est un des premiers signes de l'asystolie ou de l'hyposystolie. Elle peut même précéder les véritables crises d'asystolie, lorsque le rein présente des conditions de circulation locale qui le rendent plus susceptible de ressentir les effets de la débilité de la contraction cardiaque. Tous les organes en effet ne sont pas également affectés par les résultats de l'hypotension artérielle et de l'hypertension veineuse générales. Chez l'un le foie sera d'emblée et restera congestionné ; chez un autre, les bases des poumons seront de bonne heure œdémateuses ; chez un troisième, le rein subira précocement les conséquences du ralentissement de la circulation.

Caractères de l'urine. — Quoi qu'il en soit, si l'albuminurie est véritablement d'origine cardiaque, elle présentera les caractères suivants. Elle sera en raison inverse de la quantité d'urine rendue ; plus celle-ci sera rare et foncée en couleur, plus la quantité d'albumine y sera abondante ; la densité du liquide peut monter à 1035. Mais au bout de 24 heures la quantité d'acide urique et d'urée est normale ; l'urine, pauvre en eau et riche en albumine, donne le chiffre physiologique des matériaux azotés d'excrétion. Fait considérable, qui annonce un bon pronostic, puisqu'il montre que la fonction rénale s'exerce dans de bonnes conditions et que confirme l'anatomie pathologique. Si le malade succombe à une complication accidentelle, on peut constater l'intégrité des cellules de l'épithélium labyrinthique dans les premières phases de l'albuminurie cardiaque (1).

Un autre fait des plus remarquables, et qui montre encore le bon état de la fonction rénale, c'est que la lenteur de l'élimination azotée que nous avons signalée chez les brightiques, n'existe pas dans l'albuminurie cardiaque. Un malade de G. Sée rendant par jour seulement 600 à 700 gr. d'urine légèrement albumineuse, ne présenta en effet rien de pareil (2).

(1) Charcot. — Loc. cit.
(2) G. Sée. — *Bullet. acad. méd.*, t. XXVIII, p. 378, 1892.

Intermittences. — Elimination complète et rapide des matériaux azotés, malgré le peu d'abondance de l'urine, conservation de la fonction rénale, malgré l'albuminurie, voilà les traits essentiels de l'albuminurie cardiaque. Ajoutons en outre son intermittence irrégulière. Elle augmentera ou apparaîtra à la suite des efforts, des accès de dyspnée; elle se produira le soir dans l'insuffisance mitrale, à l'heure où la fatigue du jour provoque l'œdème malléolaire; elle se produira le matin dans le rétrécissement mitral, au moment où la gêne physiologique de la circulation nocturne (Potain) a accumulé ses effets (1).

Pronostic. — Son pronostic est favorable. Quand un traitement bien compris a relevé la pression artérielle, renforcé le cœur et rétabli la diurèse, l'albumine disparaît peu à peu : assez vite, si la crise a été légère et courte, lentement si elle a été longue. Mais elle disparaît complètement. C'est du moins ce qui se passe les premières fois. Mais à la longue il cesse d'en être de même. Le rein dont la structure a pu résister d'abord aux effets de la stase veineuse, finit par subir des altérations dans sa nutrition. Ce rein, cyanotique au début, finit peu à peu par être un rein dégénéré. Prend-il complètement les caractères du rein brightique ou garde-t-il jusqu'à la fin une physionomie anatomo-pathologique spéciale ? Nous n'avons pas à le discuter : ce que nous devons savoir, c'est que l'albuminurie tend à devenir permanente et le devient, c'est que les modifications dans la quantité de l'urée et la rapidité de son excrétion montrent que le rein est atteint dans son fonctionnement intime. L'albuminurie ne traduit plus seulement alors la stase veineuse; elle est le signe d'une lésion rénale qui s'ajoute à la lésion cardiaque. Dès lors le malade est peu à peu entraîné à une chute inévitable, et s'il ne meurt pas urémique, c'est que les complications dues à l'état du cœur ne lui en laissent pas le temps.

Causes accidentelles d'albuminurie chez les cardiaques. — L'albuminurie peut, dans certaines affections du cœur, relever d'une autre pathogénie ; au lieu d'être réellement d'ordre mécanique, comme dans les cas que nous venons de viser, elle peut dépendre d'une lésion artérielle (athérome, artério-

(1) Teissier. — Traité de thérapeutique appliquée de A. Robin, fasc. 2, p. 86.

sclérose) au même titre que la cardiopathie ; elle peut résulter d'une embolie de l'artère rénale, etc. Dans ces cas, elle ne mérite pas le nom de cardiaque, et a un tout autre pronostic.

Albuminurie dans les lésions broncho-pulmonaires. — Au contraire, certaines affections du poumon ou des bronches arrivées à leur dernière période produisent de l'albuminurie par la succession des phénomènes suivants : stase dans le réseau pulmonaire, dilatation du cœur droit, stase rénale, albuminurie. Celle-ci n'est alors qu'un épiphénomène d'une asphyxie menaçante ; et quoique relevant en réalité du même mécanisme que l'albuminurie cardiaque, elle arrive à une étape tellement avancée de la série morbide, qu'elle entraîne avec elle le plus fâcheux pronostic. Ce n'est pas que par elle-même elle ajoute beaucoup à la gravité du mal, elle annonce seulement que les dernières défenses de l'organisme viennent de céder et que la capitulation est prochaine.

II. — ALBUMINURIE DANS LES AUTOINTOXICATIONS

L'étude clinique d'un grand nombre de malades atteints des lésions les plus diverses, montre que très souvent l'albuminurie n'est qu'un symptôme secondaire de ces lésions. L'ordre chronologique dans lequel se succèdent les phénomènes, la subordination de l'albuminurie à la marche et aux progrès en bien ou en mal de l'affection première, l'influence même du traitement agissant sur le trouble urinaire tout en étant dirigé contre la maladie d'un autre organe, tout cela prouve bien que l'élimination d'albumine ne dépend qu'accessoirement pour ainsi dire du rein lui-même. Si le rein fonctionne mal, il n'en est pas directement responsable : c'est la faute de l'estomac, ou de l'intestin, ou du foie, ou d'un autre viscère. Dans le drame pathologique qui se déroule alors sous nos yeux, le rein n'est pas le coupable, il est la victime.

On a aujourd'hui une grande tendance à innocenter le rein, surtout depuis que les admirables travaux de M. Bouchard sur les autointoxications, sur le ralentissement de la nutrition, nous ont appris à comprendre le mécanisme intime qui rend les organes solidaires entre eux. Le tube digestif et même chacun de nos organes élabore des poisons qui portent

partout ailleurs le désordre, à moins que d'autres organes, établis pour nous défendre, n'arrêtent, ne neutralisent et ne détruisent ces poisons. Lancé dans cette voie, on y est peut-être allé un peu vite et un peu loin. A l'inverse des générations médicales qui nous ont précédés et qui confondaient la maladie avec la lésion, nous nous laisserions aller à toujours chercher la maladie en dehors de l'organe lésé. Les cirrhoses du foie viennent de la trop grande perméabilité de l'intestin aux poisons digestifs. L'ostéomalacie vient d'un excès d'acide lactique, dont la perversion des fonctions digestives est responsable. La neurasthénie et même certaines formes d'aliénation mentale, reconnaissent pour cause l'insuffisance de la dépuration urinaire. Le rein lui-même enfin n'est altéré que parce qu'il est chargé d'éliminer les poisons d'où qu'ils viennent. Placé à la porte de sortie de l'usine organique, il n'échappe à l'action néfaste d'aucun des agents délétères qui y ont été introduits ou fabriqués, et qui ne peuvent en sortir qu'à son préjudice.

Tout cela est profondément vrai, avec une petite réserve pourtant. De ce fait que le rein élimine des poisons qu'il n'a pas fabriqués et qu'avec ces poisons il verse dans l'urine une certaine quantité d'albumine, il n'en résulte pas moins qu'il devient malade à son tour ; et l'albuminurie que l'on constate alors traduit tout à la fois et le trouble de l'organe éloigné et le trouble de la glande rénale. Sous l'influence de ces poisons, le rein est lésé, comme peuvent l'être dans les mêmes conditions le cœur ou le poumon. Les poisons qui circulent dans le sang peuvent en effet non seulement altérer le rein qui les élimine, mais tous les organes qui se nourrissent de ce sang altéré, qui puisent dans ce sang aussi bien que le rein les toxines les plus dangereuses, et qui moins heureux que lui ne peuvent pas s'en débarrasser en les rejetant hors de l'économie. Si le rein devient ainsi malade, plus malade que d'autres viscères, c'est qu'il est chez ces sujets plus vulnérable, c'est que par suite de conditions héréditaires ou d'antécédents personnels, il est le *locus minoris resistantiæ*.

A. — Surmenage. — Néphrite a frigore. — Brûlures. — Dermatoses.

Surmenage. — Les circonstances où l'albumine est le résultat d'autointoxications sont très nombreuses. Une des premières à mentionner parce qu'elle forme un pont naturel entre la physiologie et la pathologie, c'est le surmenage.

L'acide lactique, la créoline, l'hypoxanthine se forment dans le travail musculaire normal ; elles augmentent si le travail est poussé jusqu'à la fatigue, elles empoisonnent si l'on va jusqu'au surmenage. Le sujet se trouve alors dans les conditions d'un animal qui a reçu une injection intra-veineuse de ces substances. Il est intoxiqué plus ou moins, suivant qu'il a pris plus ou moins de fatigue, qu'il est plus ou moins entraîné, que son rein fonctionne plus ou moins normalement. A un premier degré, il aura un peu d'albuminurie passagère, celle que Kleugden, Senator et autres considèrent comme normale ; à un degré plus avancé l'albuminurie pourra persister plusieurs jours ; à un degré extrême, il y aura une vraie néphrite, et le terrain rénal devenant alors très favorable, des microbes pourront y pulluler et transformer en néphrite infectieuse une néphrite primitivement toxique. Rien n'est plus instructif à cet égard que l'observation publiée par M. Sabrazès (1) à la Société de dermatologie (11 avril 1896) : un manœuvre soumis pendant dix jours consécutifs à des travaux pour lesquels ses camarades étaient obligés de se relayer tous les cinq jours, fut atteint d'un érythème mulliforme bulleux et d'une néphrite toxi-infectieuse avec présence dans l'urine d'un bacille spécial. Le repos et le lait amenèrent la guérison rapide. La marche de ces néphrites est généralement favorable. Mais si elles se répètent, si elles se prolongent ou si elles sont mal soignées, elles peuvent parfaitement passer à l'état chronique.

Néphrite a frigore. — De ces albuminuries par surmenage, on peut parfaitement rapprocher les albuminuries *a frigore*. C'est bien souvent pour avoir pris froid pendant qu'on était en transpiration, que se développent ces albuminuries, dont l'acuité est extrême. On néglige trop ce commémoratif, et sous prétexte que la sueur n'est pas toxique (ce qui d'ailleurs aurait besoin de confirmation) on affirme que l'arrêt de cette sécrétion n'est pour rien dans le développement de la néphrite, et on passe outre ou on cherche ailleurs une explication compliquée (2). Eh ! bien, c'est un tort. Tout individu qui sue n'est pas un surmené, mais c'est bien sou-

(1) Sabrazès. — Erythème multiforme et néphrite aiguë par surmenage et toxi-infection, *Annales de dermatologie*, 1896, p. 627.

(2) Voir ces discussions dans la thèse de Castets, *Pathogénie de la néphrite aiguë a frigore*, Bordeaux, mars 1896.

vent un individu dont les muscles ont beaucoup travaillé et dont le sang est chargé de toxines. La sueur le débarrasse de ces produits, peut-être même les glandes sudoripares les neutralisent. Tout-à-coup, sous l'influence du froid, la sueur s'arrête; le sang reste chargé de toxines et le rein va être brusquement invité par la congestion réflexe qui survient alors à en débarrasser l'économie. Croit-on qu'il puisse toujours suffire à cet excès subit de besogne dangereuse? Non, sans doute, la néphrite *a frigore* paraîtra alors, et dans ces conditions elle se rapproche beaucoup, à mon avis, des néphrites par surmenage; elle aura du reste la même fortune, guérissant dans les cas légers et devenant dans les cas graves l'origine d'un mal de Bright.

Brûlures. — Le pronostic des albuminuries par brûlure est beaucoup plus simple. Je n'ai pas vu signaler de cas où elles aient abouti à la chronicité. Leur étude a d'ailleurs été jusqu'à présent plus expérimentale que clinique (Vassale, Sacchi, Boyer et Guinard, Quinquaud, etc.). Si l'on s'en rapportait aux expériences de Brown-Séquard, il s'agirait d'action réflexe; d'après Kianicine, ce serait une autointoxication due à une leucomaïne, qui se formerait dans la peau brûlée. Pour ma part j'ai observé deux cas d'albuminurie par brûlure: l'un chez une jeune fille, qui à la suite de brûlures profodes et étendues de la face interne des cuisses et de l'abdomen présenta simultanément une métrorragie, une hémoptysie et de l'albuminurie, et qui guérit complètement; l'autre chez un homme de quarante ans, atteint de sclérose pulmonaire et qui à la suite d'une brûlure profonde de la main eut une albuminurie tout à fait passagère. Le pronostic est en somme assez bénin.

Dermatoses. — Sous l'influence des idées que nous ont faites les célèbres expériences sur le vernissage des animaux, nous sommes tout disposés à admettre et par avance même à expliquer l'albuminurie des dermatoses. Mais il faut bien l'avouer, ces albuminuries n'existent que très rarement (1). Thibierge, Augagneur, Lecorché et Talamon le reconnaissent. Pendant un an, à l'hôpital St-Louis, dans le service de mon

(1) Thibierge. — Relations des dermatoses avec les affections des reins et l'albuminurie, *Annales de dermatol. et syph.*, 1885 et Augagneur, *Lyon médical*, 1885. Alb. dans les lésions de la peau.

vénéré maître, le Dr Ernest Besnier, j'ai examiné l'urine de 400 malades environ, et c'est à peine si quatre ou cinq fois nous avons constaté de l'albuminurie.

La gale fait seule exception et se complique souvent de ce symptôme ; quelquefois même elle a pu être suivie d'un vrai mal de Bright. Si le traitement est quelquefois l'agent provocateur de l'albuminurie, dans bien des cas, c'est la gale même qui en est l'unique cause. S'agit-il d'une intoxication par des sécrétions acariennes ? La chose est fort possible. Ne voit-on pas de simples pediculi pubis provoquer des taches ombrées. C'est une question tout entière à revoir (1).

Dans les dermatoses invétérées, quand l'organisme épuisé et cachectisé est près de capituler, dans les très vieux psoriasis, dans les pemphigus foliacées, dans les herpétides exfoliatrices, on voit quelquefois survenir l'albumine, mais à ce moment aucun organe ne fonctionne bien, et le rein ne fait que traduire ainsi sa participation à la décrépitude générale. Les formes graves du lupus érythématheux méritent une mention spéciale ; l'albuminurie y est fréquente, son apparition y est d'un pronostic des plus graves. En rapprochant ce fait des relations indirectes du lupus érythémateux avec la tuberculose, et de la façon dont l'albuminurie se montre dans certains cas d'intoxication bacillaire, en étudiant les lésions rénales de ces lupiques, je crois qu'il est tout à fait logique de les attribuer à une intoxication par la tuberculine (voyez plus loin : albuminurie dans la tuberculose).

B. — Autointoxication d'origine digestive.

Le mauvais fonctionnement de l'appareil digestif peut déterminer l'albuminurie, que l'on rencontre en effet très souvent soit dans la dilatation de l'estomac, soit dans les entérites. M. Bouchard a même décrit une forme rénale de la dilatation de l'estomac, forme caractérisée par de l'albumine abondante, avec hypertrophie du cœur et bruit de galop gauche. Les choses ne vont pas toujours aussi loin. Dans 21 % des dilatations gastriques, on peut voir apparaître l'albumine, mais tantôt à l'état de traces, tantôt en quantité abondante.

Ce qui caractérise cette albuminurie, c'est l'absence

(1) Kèmadjian. — Thèse de Paris, 1882.

d'éléments figurés dans l'urine, c'est la toxicité du contenu gastrique, ce sont les variations du chiffre de l'albumine avec les repas, c'est sa curabilité.

Le défaut de cylindres épithéliaux est important. Peut-être faudrait-il reprendre ces recherches avec la centrifugation, mais, alors même qu'on en trouverait quelques-uns, ils seraient sûrement peu abondants, et leur petit nombre resterait encore un caractère important.

La toxicité du contenu gastrique prépare l'altération rénale. Le rein est bien destiné à éliminer les poisons de l'organisme, encore faut-il que sa besogne ne dépasse pas une certaine mesure et qu'on ne le condamne pas au surmenage. Les recherches de MM. Cassaët et Bénech (1) éclairent ces questions. Ils ont montré que l'estomac dilaté contenait quelques-uns des poisons (convulsivant, myosique, etc.) que contient l'urine normale. L'urine d'un dilaté sera donc forcément hypertoxique, et comme nous l'avons vu pour l'albuminurie cyclique, cette toxicité est capable par elle-même d'irriter le rein et d'engendrer l'albuminurie.

Aussi voit-on cette albuminurie s'exagérer à mesure que s'exagère la toxicité de l'estomac, c'est-à-dire avec les repas, soit par le passage à travers le rein de substances protéiques incomplètement transformées, soit par élimination de produits fermentés toxiques. C'est en pareil cas que l'on peut voir le lait augmenter l'albuminurie, ainsi que Teissier (2) l'a indiqué, et que je l'ai moi-même observé.

De toutes les affections de l'estomac, la dilatation, quelle qu'en soit la cause, est celle qui se complique le plus volontiers d'albuminurie. En dehors d'elle, l'hyperchlorhydrie, l'hypersécrétion permanente, l'ulcère et même le cancer ne la provoquent que rarement, preuve évidente qu'elle est bien due au chimisme stomacal troublé par la dilatation, et non à la lésion elle-même.

Si elle augmente avec les repas, elle diminue quand un régime et un traitement heureux ont réussi à régulariser la digestion. Cette forme est en effet curable, et si on parvient à ramener l'estomac à son fonctionnement et à ses dimensions physiologiques, l'albuminurie peut guérir. Mais comme nous l'avons dit pour bien d'autres variétés, il ne faut pas qu'elle ait duré trop longtemps, sinon elle serait définitive.

(1) Cassaet et Bénech.

(2) Teissier. — Traité de thérap. de Robin, *loc. cit.*

Comme l'estomac, plus même que l'estomac, les lésions intestinales peuvent retentir sur le rein. La néphrite parenchymateuse s'ajoute souvent aux entérites aiguës des nourrissons; l'étranglement interne (English, Humbert, Franck (1), la ligature du rectum provoquent une albuminurie, qui est évidemment accessoire et passe inaperçue dans l'ensemble des phénomènes de la lésion principale.

C. — Autointoxication d'origine hépatique.

L'albuminurie, dans les affections hépatiques, a fortement excité l'attention des médecins; et il importe à ce sujet, comme le fait M. Gouget (2) dans un très remarquable travail auquel nous avons fait plusieurs emprunts, de distinguer les affections avec ictère, les affections sans ictère.

Lésion du foie sans ictère. — Au sujet de cette dernière catégorie, les documents expérimentaux abondent, les documents cliniques sont rares. Le plus important est sans contredit le petit tableau suivant que l'on doit à M. Bouchard (3).

100 obèses à foie normal,	11	albuminuriques.
100 obèses à gros foie,	68	—
100 diabétiques à foie normal,	16	—
100 diabétiques à gros foie,	64	—
100 goutteux à foie normal,	43	—
100 goutteux à gros foie,	100	—

Ainsi, dans trois affections qui par elles-mêmes prédisposent à l'albuminurie, l'augmentation du volume du foie triple ou quadruple cette prédisposition. Le fait est considérable et justifie la prévision de Murchison: « Il y a des raisons de croire que l'albuminurie peut être produite par un trouble hépatique en dehors de toute lésion organique du rein ».

Mais en dehors de cette constatation, comme le fait observer M. Gouget, il y a très peu d'observations démonstratives. Car dans la plupart des cas publiés, le rein et le foie sont pris en même temps, ou bien il est impossible d'établir la chronologie des symptômes, ou une affection intercur-

(1) Teissier. -- Traité de thérap. de Robin. Loc, cit.

(2) Gouget. — Autoxication dans la pathogénie des néphrites. — *Gaz. des hôpilaux,* 1895.

(3) Bouchard. — *Acad. méd.,* 1892. Loc. cit.

rente vient troubler l'examen clinique et les résultats de l'examen nécroscopique; ou enfin la même cause (alcoolisme arthritisme, etc.), a pu agir simultanément ou successivement sur les deux organes. De telle sorte qu'après avoir soigneusement compulsé le Bulletin de la Société anatomique et étudié les traités de maladies du foie, entr'autres les travaux de Hanot et Gilbert, M. Gouget constate que la néphrite interstitielle accompagne souvent la cirrhose; que dans les épithéliomas du foie, l'épithélium du rein dégénère; que dans les adénomes hépatiques, il y a souvent congestion du rein avec désintégration granuleuse de l'épithélium. Mais cette étude de pathogénie, appuyée d'ailleurs par les expériences les plus ingénieuses, ne nous donne aucun renseignement sur l'évolution clinique de ces albuminuries.

Lésions du foie avec ictère. — Dans les affections accompagnées d'ictère, la clinique est plus riche. La bile est très toxique pour le rein ; l'expérimentation physiologique l'a maintes fois démontré, cependant on voit à chaque instant des ictères chroniques sans albuminurie. La raison en est simple : la partie toxique de la bile paraît constituée surtout par les sels biliaires. Or, dans l'ictère par rétention, au bout de six jours (Mackay), bien que la production du pigment hépatique continue, les sels cessent d'être fabriqués; il s'en forme tout au plus 34 centigr. par 24 heures (Salkowski); et c'est ainsi que le rein échappe à la destruction dont il aurait été menacé, si la bile avait continué à être sécrétée *in integro*.

Est-ce à dire que le rein sera toujours indemne. Non sûrement. Sans parler de l'ictère grave, primitif, infectieux où le rein est atteint au même titre que le foie, où les phénomènes urémiques sont aussi importants, sinon plus que les phénomènes cholémiques, ictère grave qui réalise avec le summum de gravité le tableau clinique des grandes néphrites infectieuses, dans la plupart des lésions hépatiques, le rein souffre parce qu'il est obligé d'éliminer les poisons que le foie ne détruit plus. L'insuffisance hépatique fait par elle-même des lésions restreintes et latentes du rein. L'organe se détériore ainsi sourdement : vienne alors une infection quelconque, il est sacrifié d'avance, et une néphrite aiguë va éclater. Bien que la grossesse ait compliqué l'interprétation des phénomènes, un fait récent que j'ai observé me semble tout à fait jus-

tifier la pathogénie précédente, due à M. Gouget. Une femme enceinte de six mois est atteinte d'une forte grippe, à la suite de laquelle elle conserve une congestion du foie avec grande augmentation de volume de l'organe et léger ictère. Trois semaines après, la fièvre se rallume, et cette nouvelle période de la maladie se traduit par une albuminurie de plus en plus abondante et une série de symptômes des plus graves. Le rein qui avait été respecté par la grippe, qui avait échappé aux premières conséquences de la congestion du foie, s'est trouvé découvert vis-à-vis d'une dernière poussée infectieuse, lentement détérioré qu'il était par l'élimination exagérée des poisons qui avaient échappé au foie. Après de longues péripéties, la malade a fini par guérir et par accoucher d'un enfant vivant.

III. — ALBUMINURIE DANS LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Claude Bernard avait provoqué de l'albuminurie en piquant le bulbe au voisinage du point dont la lésion détermine de la glycosurie. Après cette mémorable expérience, il semblait que l'albuminurie dût devenir un des symptômes réguliers de certaines maladies nerveuses, peut-être même un signe de localisation encéphalique. Il n'en a rien été. Si de nombreux travaux ont été publiés à ce sujet, aucun n'a réussi à grouper assez de cas, et surtout des cas assez caractéristiques pour constituer un groupe net et bien défini d'albuminuries dépendant de lésions du système nerveux. La commotion cérébrale, l'hémorragie cérébrale comptent sûrement l'albuminurie passagère au nombre de leurs symptômes. Mais dans les autres lésions ou dans les névroses, ce signe est infidèle, contesté, sujet à des interprétations qui lui enlèvent toute sa valeur. Dans la paralysie générale, où il a été noté, il semble relever d'altérations vasculaires du rein analogues aux altérations vasculaires des méninges. Dans l'épilepsie, dans les accès convulsifs en général, il paraît être sous la dépendance des contractions musculaires exagérées et surtout de l'asphyxie, qui accompagne souvent ces attaques ; car si on a pu le noter dans le petit mal, dans le vertige épileptique, c'est d'une façon accessoire et très contingente, et sans la régularité qu'il présente après les accès convulsifs. L'ataxie, coutumière de troubler tant de sécrétions, l'ataxie, qui provoque des crises

d'entérorrhée, de gastrorrhée, de sueurs, etc., amène bien des crises de polyurie, mais l'albuminurie n'est généralement pas notée. Aussi malgré les efforts d'Ollivier, de Teissier, de Michel (1) et d'autres observateurs, le groupe ne se constitue pas. Les études de M. A. Robin sur l'albuminurie phosphaturique font réapparaître ce symptôme dans la neurasthénie, ou plutôt dans certaines formes de neurasthénie ; mais nous avons étudié ailleurs ces cas, qui relèvent plutôt d'une maladie générale de la nutrition que d'une lésion spéciale du système nerveux (voir *Albuminurie minima*, p. 380).

IV. — ALBUMINURIE DES DIABÉTIQUES

L'albuminurie est une des complications les plus fréquentes du diabète sucré. D'après Bouchard, elle se rencontrerait dans 30 % des cas ; d'après Lecorché et Talamon, dans la moitié ; d'après Rokitanski, dans les deux tiers. En nous servant du mot complication, nous avons préjugé une question sur laquelle les auteurs ont été longtemps partagés, car, pour quelques écrivains déjà anciens, Dupuytren, Thénard et même Gubler, l'albuminurie constitue non pas une aggravation, mais une amélioration du diabète. La plupart des médecins interprètent la chose à l'inverse.

Forme grave. — Il existe une forme grave aiguë d'albuminurie diabétique ; en peu de jours, le diabétique pâlit, présente une dyspnée intense, des vomissements, de la diarrhée, de la céphalée, du coma, accompagnés d'une forte albuminurie (9 à 15 gr.) et d'un bruit de galop au cœur. Le sucre a disparu de l'urine, mais comme le disent Lecorché et Talamon, si le diabète est guéri, le diabétique est perdu. Une néphrite aiguë, quelquefois presque foudroyante, est alors venue bouleverser la maladie préexistante et enlever le malade.

Forme bénigne. — Bien différente est l'albuminurie dans la plupart des cas. Il s'agit d'un diabétique qui fait périodiquement analyser son urine. Un jour, sans qu'aucune modification appréciable se soit produite dans les phénomènes cliniques, l'analyse mentionne la présence d'une légère albuminurie, se chiffrant à peine par quelques centigrammes,

(1) MICHEL. — *Thèse* de Lyon, 1895.

et elle note en même temps une petite diminution du sucre. Les analyses suivantes donnent un peu plus d'albumine et un peu moins de sucre, et les choses marchent ainsi jusqu'à ce que l'albumine ait atteint la proportion d'un gramme environ par litre. A partir de ce moment, l'état peut rester indéfiniment stationnaire, avec des oscillations insignifiantes ; et, en général, quand l'albumine augmente de quelques centigrammes, le sucre diminue de quelques grammes, ou inversement. Ce n'est pas une loi absolue, mais c'est un fait très habituel, que j'ai vu se réaliser très régulièrement chez les diabétiques assez nombreux que j'ai pu observer.

Nature de ces albuminuries. — Des auteurs du plus grand mérite, entre autres MM. Bouchard et Teissier, mettent en opposition ces deux formes de l'albuminurie diabétique, non seulement au point de vue de la marche, mais au point de vue même de la nature des lésions, et M. Jacobson (1), dans une excellente revue sur ce sujet, s'est fait l'écho de leur opinion. D'autres, et à leur tête MM. Lecorché et Talamon, considèrent que malgré la diversité de l'évolution clinique, il s'agit, dans tous les cas, de néphrites : néphrite légère et partielle dans certains cas, néphrite intense et diffuse dans d'autres, et donnant alors le tableau complet du brightisme.

Les premiers auteurs appuient leur opinion sur les caractères de l'albumine et sur la marche différente de l'affection. Ils citent aussi un travail de Schmitz, qui aurait constaté l'absence de lésions néphritiques. Mais M. Talamon récuse le témoignage de cet auteur en des termes tellement péremptoires, que, jusqu'à production de nouveaux documents, la discussion doit rester close sur ce point (2).

L'albumine des petites albuminuries diabétiques n'est pas rétractile, et M. Bouchard n'hésite pas à la considérer comme étant de nature dyscrasique, comme un composé anormal préformé dans le sang et dont l'organisme se débarrasse par la voie rénale. Dans la néphrite vraie, au contraire, l'albumine est franchement rétractile, *néphrogène* au lieu d'être *hématogène*, comme dans le cas précédent. Le fait est indéniable, mais l'interprétation est sujette à contestation. Il n'est pas prouvé, en effet, que l'albumine non rétractile soit préformée dans le sang ; nous avons même cité un fait d'où il

(1) Jacobson. — Alb. dans le diabète. *Gaz. des Hôpitaux*, 1894.
(2) Talamon. — *Médecine moderne*, 1894, p. 1103.

résulterait qu'elle peut être le résultat de l'inflammation des épithéliums, et il semble, en effet, qu'elle se rapproche beaucoup plus, par ses caractères, des nucléo-albumines que des sérines.

En second lieu, si le sang chargé de glycose devait en arriver par ce fait même à charrier des albumines anormales, plus la glycémie est intense, plus l'albuminurie devrait être développée. Or, comme la fait observer Lancereaux, c'est une complication qui fait presque absolument défaut dans le diabète pancréatique, si riche en sucre. Ce n'est donc pas une question de glycémie. Les statistiques démontrent au contraire que c'est une question d'âge et que l'albuminurie diabétique, rare chez l'enfant, devient plus fréquente chez les adultes et très commune chez le vieillerd. Nous aurons à revenir sur cette considération étiologique.

Complications dues à l'albuminurie. — La bénignité d'une des formes opposée à la gravité de l'autre suffit-elle dès lors pour en faire sinon deux maladies, au moins deux processus distincts. Cela ne se peut faire en bonne logique ; à moins d'admettre que toute albuminurie qui guérit est d'une espèce à part, on ne peut pas plus séparer ces deux albuminuries qu'on n'a le droit de faire deux espèces de fièvres typhoïdes ou de pleurésies, ou de rougeoles ; celles qui guérissent et celles qui ne guérissent pas. D'ailleurs, cette bénignité est-elle si absolue ? M. Bouchard lui-même note que la phtisie pulmonaire et la cataracte sont plus fréquentes chez les diabétiques albuminuriques que chez les diabétiques simples.

	PHTISIE PULMONAIRE	CATARACTE
Diabète avec albuminurie	18 %	9 %
Diabète en général	8 %	4 %

L'albuminurie même bénigne grève donc singulièrement le pronostic du diabète. Il y a plus encore ; on est unanime à reconnaître qu'elle peut être le point de départ de la forme grave. Dès lors, il n'y a réellement pas de motif d'en faire deux catégories distinctes. Comme le pense Talamon (1), il s'agit toujours d'une néphrite à marche lente, comme la néphrite goutteuse ; et en se rappelant que l'albuminurie

(1) Talamon. — Albuminurie diabétique. *Médecine Moderne*, 1894, p. 1103.

s'observe surtout chez les diabétiques gras, c'est-à-dire chez des sujets qui sont par eux-mêmes ou par hérédité des arthritiques, qu'elle augmente de fréquence avec l'âge, on concluera avec cet auteur que l'albuminurie des diabétiques est généralement une manifestation de la goutte se développant chez eux au même titre que le diabète lui-même.

Pronostic. — Cela ne veut pas dire d'ailleurs qu'elle ait toujours la même importance. Contrairement à ce qui se passe dans d'autres variétés, le chiffre de l'albumine est ici à considérer très sérieusement. Tant qu'il se limite à 1 gr. environ, le pronostic reste bon ; s'il atteint 2 gr., on arrive au point où les œdèmes et les hydropisies sont à redouter. La diminution corrélative de la glycosurie, si favorablement interprétée par Gubler, est aussi dans ces cas un indice redoutable (pourvu qu'on reste placé dans les mêmes conditions de régime). Il arrive en effet quelquefois que le sucre disparaît complètement pour faire place à une albuminurie à forte dose. Cette transformation est grave, car c'est très souvent l'urémie à brève échéance ; mais il n'est pas impossible de voir l'albumine diminuer à son tour, le sucre reparaître et le diabète reprendre son cours (albuminurie alternante). Ainsi, j'ai vu un homme de 75 ans, diabétique depuis vingt années, présenter en 1891 une néphrite grippale avec 3 gr. d'albumine et absence totale de glycose. Après quelques jours où son état fut extrêmement préoccupant, les choses reprirent peu à peu leur physionomie habituelle, et le malade redevenu diabétique avec une très légère albuminurie a atteint sans encombre ses quatre-vingts ans.

La diminution du sucre coïncidant avec l'augmentation de l'albumine est donc d'un fâcheux pronostic. Est-ce parce que le rein devenu inperméable refuse de laisser filtrer la glycose ? C'est la première pensée qui vient à l'esprit ; mais elle n'est pas juste. Dans ces cas, en effet, on ne voit point survenir les phénomènes toxiques de l'hyperglycémie, on voit au contraire tous les symptômes du diabète s'atténuer, la polyphagie, la polyurie, la polydipsie disparaissent et ce sont les symptômes du brightisme qui entrent en scène : céphalée, dyspnée, congestion pulmonaire, bruit de galop ; à mesure qu'elle cesse de s'éliminer, la glycose semble cesser de se produire, fait bien curieux et bien de nature à nous

faire croire que les récentes expériences de Klemperer sur l'influence qui appartient au rein dans le diabète contiennent une grande part de vérité.

En résumé, l'apparition de l'albumine chez un diabétique le prédispose aux complications classiques du diabète ; et quant à elle-même, son pronostic se règle comme celui de l'albuminurie minima, tant qu'elle reste à un faible taux ; comme celui du mal de Bright quand les progrès de la néphrite compromettent la dépuration urinaire et la production du sucre. La période de tolérance de la petite albuminurie peut d'ailleurs être bien longue. Mais si elle a paru exceptionnellement bénigne, c'est parce qu'on peut la déceler souvent dès les premiers jours de son apparition et qu'on assiste ainsi en spectateur bien informé aux phases habituellement méconnues du mal de Bright.

V. — ALBUMINURIE DES TUBERCULEUX

L'albuminurie des tuberculeux est sûrement une des plus intéressantes à étudier. Mais il faut, même sur ce terrain limité, marcher avec prudence, si l'on ne veut pas s'égarer au milieu des opinions contradictoires. De Bright, qui croyait la cachexie rénale presque incompatible avec la cachexie tuberculeuse, jusqu'à Kahlden (1) qui trouve peu de reins de phtisiques indemnes de lésions dégénératives, toutes les opinions possibles ont pu se faire jour, et leurs nuances se reflètent dans le tableau suivant, emprunté à un excellent article de Le Noir (2).

FRÉQUENCE DE L'ALBUMINURIE CHEZ LES PHTISIQUES

Parkes.	3.6 p. %.
Landrieux.	4.5 —
Piedallu.	5.5 —
Abeille.	8. —
Gauché.	20. —
Finger.	24. —
Le Noir.	30. —

A cette série, on peut ajouter Lecorché et Talamon qui donnent le chiffre de 47. 5 p. % et qui, croyant ce nombre

(1) KAHLDEN. — Centralb. für allg. Path., février 1891.

(2) LE NOIR. — Albuminurie chez les phtisiques. *Gazette des Hôpitaux*, 1892, p. 365.

au dessous de la vérité, estiment que tout tuberculeux à un moment donné a présenté ou présentera de l'albuminurie, et ont très probablement raison.

Il importe pour fixer les idées à ce sujet d'établir certaines catégories.

Tuberculose rénale. — Dans le première nous rangerons les tuberculoses rénales ascendantes d'origine vésicale et les tuberculoses rénales primitives (1). Dans ces cas les troubles de la miction, les hématuries, le mélange de pus à l'urine, la présence des bacilles de Koch dans ce liquide donnent d'emblée à la maladie un cachet tout spécial. Le phénomène albuminurie s'efface, disparaît au milieu des symptômes autrement graves que nous venons d'indiquer, et bien que l'affection soit susceptible d'améliorations temporaires, bien que l'hématurie initiale, qui rappelle l'hémoptysie initiale de la phthisie pulmonaire, puisse précéder de longtemps l'évolution définitive, une fois celle-ci en train, le mal marche avec rapidité, avec tous les caractères d'une néphrite infectieuse grave, d'un mal de Bright subaigu, quelquefois même aigu. Les complications vésicales, la généralisation rapide de la tuberculose à d'autres viscères peuvent seuls modifier le tableau clinique.

Albuminurie par auto-intoxication chez les tuberculeux. — Une seconde catégorie comprendra les cas très nombreux de phthisie vulgaire, dans lesquels on constate de l'albuminurie d'une façon irrégulière, intermittente ; on peut en trouver beaucoup un jour, n'en plus rencontrer quelques jours après. Si avec Le Noir on étudie ces malades, on observe que l'albuminurie suit dans son apparition ou ses oscillations certains phénomènes associés à la tuberculose d'une facon plus ou moins intime. Chez l'un, elle viendra avec la fièvre, augmentera, diminuera et cessera avec elle ; chez un autre, elle variera avec la diarrhée, et s'accompagnera d'indicanurie. Fait intéressant, dans ce cas, il s'agit souvent de globulinurie pure. L'albuminurie sera plus fréquente chez les tuberculeux dont l'estomac est dilaté, ou dont le foie est gros, ou dont le cœur fonctionne mal que chez ceux dont ces viscères ont conservé leurs caractères nor-

(1) Voir à ce sujet une très remarquable thèse de Laroche, (Bordeaux, 22 juin 1890). — Néphrite tuberculeuse primitive.

maux. Chez quelques-uns enfin elle aura le caractère cyclique. En définitive, chez ces malades qui sont arrivés à la fin de la deuxième période, ou plus souvent encore à la troisième, l'albuminurie se montre inconstante, irrégulière, dépendant plutôt des complications de la tuberculose que de la tuberculose elle-même. En révisant ces conditions étiologiques, on voit qu'elle dépend avant toute autre cause de l'autointoxication du sujet (fièvre, entérite, ectasie gastrique, gros foie), qu'elle n'a pour ainsi dire pas d'autonomie, qu'elle révèle une néphrite toxique légère, prête à céder si la cause d'autointoxication disparaît. C'est dire qu'elle n'aggrave pas sensiblement le pronostic, sauf comme indication d'un trouble nutritif qui se passe ailleurs que dans le rein, qui n'aboutit pas au mal de Bright.

Albuminurie prétuberculeuse. — Enfin une dernière classe comprend les albuminuries d'origine tuberculeuse survenant chez les sujets dont la tuberculose est encore latente, invisible, insaisissable, celle que M. Teissier a si heureusement appelées *prétuberculeuses* (1). En nous reportant à la leçon si intéressante du professeur lyonnais, nous apprenons que l'albuminurie prétuberculeuse s'observe chez de jeunes sujets, plus souvent même chez de jeunes garçons, à hérédité tuberculeuse ; (Les tuberculoses acquises échapperaient à cette phase prémonitoire) ; Que ces malades ont pâli, maigri, sont faibles, souffrant de la tête, ont une inaptitude marquée au travail, des épistaxis, etc. Très souvent en outre on note un excès de globules blanc dans le sang, un peu d'hypertrophie de la rate, une dureté précoce des artères. Mais ce sont les caractères de l'albuminurie elle-même, et de l'urine qui sont les plus importants. L'albuminurie est irrégulière dans son abondance, intermittente dans son apparition ; elle procède par périodes de quelques semaines ou de quelques mois, alternant souvent avec des congestions pulmonaires et des hémoptysies ; elle offre quelquefois un cycle diurne assez marqué, mais qui ramène plutôt une exacerbation matinale et n'a jamais la périodicité parfaite du syndrome de Pavy. L'urine est hypertoxique, fait exceptionnel chez les tuberculeux (Le Noir) ; elle contient beaucoup d'urates et de phosphates ; elle est très pauvre en éléments figurés. Ces caractères

(1) Teissier. — Albuminurie prétuberculeuse, *Semaine médicale*, 1896 (8 janvier).

offrent par eux-mêmes un ensemble reconnaissable; mais ce qui est plus saisissant encore c'est la marche de l'affection. La tuberculose pulmonaire, dont elle a été le prodrome, arrive un jour à s'établir et commence à évoluer soit sous la la forme lente, soit plus souvent sous la forme rapide. Dès ce jour l'albuminurie disparaît, et la phtisie marche d'une façon tout à fait vulgaire.

On ne saurait nier que c'est là une albuminurie tout à fait remarquable et que M. Teissier a fait œuvre utile en dégageant cette forme du chaos encore bien obscur des albuminuries. Quelle peut en être la pathogénie ? et comment comprendre cette évolution ? M. Teissier attribue cette néphrite à l'action de la tuberculine, et à une congestion rénale par élimination de substances toxiques en quantité exagérée. L'explication paraît vraisemblable, mais alors pourquoi l'albuminurie cesse-t-elle, quand la tuberculose se développe et que les toxines doivent devenir plus abondantes. Il faut pour le comprendre se rappeler les résultats de l'expérimentation. L'injection de tuberculine sous la peau donne très facilement de l'albuminurie; sans parler des travaux de laboratoire, les lamentables essais pratiqués sur l'homme avec la lymphe de Kock l'ont surabondamment prouvé (1). Les injections de cultures atténuées de tuberculose donnent une néphrite parenchymateuse (2) et Grancher et Martin concluent ainsi de leurs recherches : « Il est logique d'admettre que l'extrait complexe des cultures tuberculeuses appelé tuberculine contient soit une substance à la fois vaccinale et toxique, soit deux substances distinctes, l'une vaccinale, l'autre toxique... Cette substance agit surtout sur le rein à tel point qu'un animal qui par le fait de la vaccination est partiellement ou totalement réfractaire à la tuberculose virulente mortelle est à peu près certain de mourir tôt ou tard d'une néphrite dont le type anatomique se retrouve dans la glomérulo-néphrite épithéliale, consécutive chez l'homme à la fièvre scarlatine » (3).

Ces quelques lignes éclairent la pathogénie de l'albuminurie prétuberculeuse. Porteur d'un petit foyer invisible de

(1) Le traitement de Koch à l'hôpital Saint-Louis, par E. Besnier, *Annales de dermatologie,* 1891, p. 129.

(2) Babes. — *Congrès de la tuberculose,* 1893.

(3) Grancher et Martin. — Etudes sur la vaccination tuberculeuse, *Revue de la tuberculose,* 1893.

tuberculose, un sujet, généralement un héréditaire, puise dans ce foyer des sécrétions vaccinales mais toxiques, qui le préservent de l'envahissement tuberculeux, mais lui donnent des poussées congestives du rein. Un jour ou l'autre, les choses changent, les substances vaccino-toxiques ne se produisent plus, l'albuminurie disparaît, mais la tuberculose s'étend ; et si celle-ci prend le dessus, l'albuminurie ne reparaît pas.

Qu'arriverait-il si l'ensemencement tuberculeux ne se produisait pas, et si le sujet continuait à être constamment vacciné par les produits de ces bacilles ? M. Teissier semble croire qu'il n'aboutirait ni à la néphrite chronique, ni à l'urémie : telle n'est pas notre opinion. Il est fort probable, que comme les animaux inoculés, le malheureux malade n'échapperait à la phtisie que pour succomber à l'urémie, et je crois pour ma part que les néphrites scrofuleuses, ces néphrites que Bazin (1) a si merveilleusement décrites, ne sont le plus souvent que des albuminuries prétuberculeuses indéfiniment prolongées et aboutissant à la chronicité. Leur marche comme Bazin le fait observer est très remarquablement lente ; je crois en avoir observé un cas qui a duré près de dix ans.

Ainsi sous l'influence directe ou indirecte de la tuberculose on peut voir se développer des néphrites se rapportant à trois types différents, qui ont chacun sa pathogénie et son pronostic : 1° La tuberculose rénale primitive ou la tuberculose rénale ascendante (néphrite infectieuse, tuberculose rénale) — 2° L'albuminurie des phtisiques (néphrite par auto-intoxication). — 3° L'albuminurie prétuberculeuse (néphrite par toxine spécifique par tuberculine).

(1) Bazin. — Leçons sur la scrofule, p. 449.

CHAPITRE VII

Albuminurie héréditaire des nouveau-nés.

L'albuminurie des femmes enceintes a fait le sujet de tant de travaux et de discussions que, sous peine d'être incomplet, il faudrait lui consacrer un très long article. Aussi préférons-nous laisser franchement de côté ce point spécial de la question. Si la pathogénie en est obscure, le pronostic d'ailleurs ne l'est pas, et chacun sait bien quelle influence néfaste l'albuminurie de la grossesse exerce sur l'éclampsie et combien il est fréquent qu'elle provoque la mort du fœtus et l'accouchement prématuré.

Le seul point sur lequel nous désirons appeler l'attention est celui de la transmission de l'albuminurie de la mère à l'enfant. La plupart des accoucheurs se bornent à signaler la mort ou la naissance de celui-ci, sans s'inquiéter des lésions qu'il peut présenter dans le premier cas, des symptômes qu'il peut avoir dans le second. Germe, cependant, avait déjà parlé de la transmission de l'albuminurie au fœtus, mais nombre d'auteurs, qui d'ailleurs n'avaient observé que des fœtus morts, ayant déclaré que l'urine de ceux-ci était normalement albumineuse, on ne s'en était plus occupé. Trousseau croyait aussi que l'enfant, s'il survit, peut présenter des convulsions analogues à celles de la mère qui a eu de l'éclampsie. Simpson et Barker signalent des faits confirmatifs de cette opinion. Mais ni l'un ni l'autre ne parlent du mécanisme de cette hérédité. (Voy. Dumas. Albuminurie chez la femme enceinte. Thèse agrég., 1880.)

C'est dans des travaux plus récents qu'il faut chercher sinon la solution, au moins une position plus nette du problème.

Au point de vue anatomo-pathologique, dès 1889, à la

Société anatomique de Bordeaux, M. André Moussous montra des hémorragies dans les tubes collecteurs des reins d'un enfant de femme éclamptique. En 1895, MM. Cassaët et Chambrelent, à la même société, présentèrent des pièces montrant que les reins d'enfants nés dans ces conditions étaient atteints des mêmes lésions que les reins maternels, tels qu'ils ont été étudiés par Bouffe de Saint-Blaise et Pilliet.

Ainsi, en cas de mort, les altérations rénales des enfants sont identiques à celles des mères albuminuriques et éclamptiques.

Que se passe-t-il en cas de survie? Il est assez naturel de croire que la néphrite peut et même doit exister à un degré plus ou moins développé, et que peut-être cette néphrite assombrit gravement le pronostic du jeune sujet né dans des conditions défectueuses. A la fin de l'année dernière, M. le docteur Troquart exposait à la Société de Médecine de Bordeaux, le fait suivant : Il y a cinq ans, il avait délivré une femme éclamptique qui mourut quelques heures après; l'enfant fut sauvé, mais cinq ans plus tard, atteint de scarlatine, il mourut d'urémie en pleine période d'éruption. En présence de cette néphrite vraiment prématurée dans cette fièvre éruptive, et en la rapprochant des circonstances où l'enfant était venu au monde, M. Troquart se demandait judicieusement s'il n'y avait pas eu dès la naissance une néphrite héréditaire, naturellement méconnue, dont la scarlatine aurait précipité la terminaison. Des faits analogues peuvent être cités, par exemple le suivant : Femme morte albuminurique et éclamptique à sa seconde grossesse; l'enfant extrait au forceps, est atteint à trois ans et demi des oreillons, et meurt dans l'anasarque après avoir présenté de l'albuminurie (1).

Ces faits nous ont donné l'idée de comparer l'urine des nouveau-nés de mères albuminuriques et de mères saines. A notre demande, M. Audebert, chef de clinique obstétricale de la Faculté de Bordeaux, a bien voulu se livrer à cette patiente recherche, et a constaté que l'urine des premiers était beaucoup plus souvent albumineuse que celle des seconds (2). En outre, j'ai entre les mains l'observation d'une femme qui a eu de l'albuminurie à toutes ses gros-

(1) Dumas. — Loc. cit., obs. XX.

(2) Arnozan et Audebert. — Société d'obstétrique, gynécologie et pédiatrie de Bordeaux, mai 1896.

sesses et a perdu plusieurs enfants en bas-âge. Elle allaite actuellement son dernier-né âgé de quatre mois, lequel a deux centigrammes environ d'albumine par litre dans son urine; elle-même en présente encore une certaine quantité.

De ces divers faits, il me paraît légitime de conclure que l'albuminurie de la mère peut se transmettre à son enfant; que cette transmission semble plus facile quand la mère a eu des attaques d'éclampsie; que l'albuminurie de l'enfant peut se prolonger au-delà des premiers jours de la vie; qu'elle prépare pour plus tard le terrain à des néphrites infectieuses graves, quand l'enfant sera atteint des maladies pyrétiques auxquelles peu de personnes peuvent échapper (scarlatine, oreillons. etc.). On objectera peut-être que l'urine de l'enfant est très fréquemment albumineuse. Le fait est vrai, surtout pour les nouveau-nés dont la naissance a été longue et difficile : mais la proportion beaucoup plus forte des enfants albuminuriques, lorsque la mère a été albuminurique nous semble un argument suffisamment démonstratif.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° Les connaissances chimiques actuelles ne permettent pas encore de différencier nettement les corps albuminoïdes en général, ceux de l'urine en particulier. Outre les peptones et les propeptones, on y trouve distinctement de la sérine, de la globuline, de la nucléo-albumine. Mais on ignore s'il n'en existe pas d'autres variétés dont chacune correspondrait à un processus pathologique spécial.

2° L'albumine ne fait pas partie de l'urine normale (la question de la néphrozymase étant mise à part). On peut la trouver dans l'urine d'un grand nombre d'individus qui présentent les apparences de la santé, mais sans qu'on ait établi le pronostic ultérieur de ces sujets au point de vue de la morbidité et de la mortalité. Il est à noter que les circonstances indiquées comme provoquant cette albuminurie physiologique sont précisément les mêmes qui font augmenter l'albuminurie pathologique.

3° L'albumine peut apparaître dans l'urine par suite du ralentissement de la circulation du sang dans le rein, par suite d'altérations sanguines, par suite de lésions de la membrane filtrante. Les altérations sanguines précèdent évidemment dans beaucoup de cas l'albuminurie, mais on ne saurait en conclure que ce soient des albumines anormales qui passent directement dans l'urine, et il est fort possible que le rein nourri par un sang vicié présente des altérations qui déterminent une albuminurie vulgaire.

L'élimination des albumines anormales par le rein constituerait une fonction tutélaire, véritablement dépuratoire, dont la réalité n'est rien moins que démontrée.

4° Quant aux lésions épithéliales du rein, elles sont très variables ; quand elles se rapprochent de ce que nous appelons l'inflammation, il est à présumer que l'albumine provient alors de l'exsudat inflammatoire de la membrane filtrante, comme on peut en trouver dans les exsudats de toutes les muqueuses enflammées.

5° Considérée au point de vue de sa valeur séméiologique, l'albuminurie est un symptôme infidèle, qui nous renseigne mal sur l'étendue et la profondeur des lésions ; son abondance, ses variations ne sont que d'un médiocre secours pour le pronostic. L'étude des éléments figurés de l'urine, celle de sa composition chimique sont d'une importance bien plus élevée. C'est l'état de la fonction rénale, et non la dose de l'albumine qui fait le pronostic.

6° L'albuminurie n'est pas cependant, comme on l'a dit, un symptôme sans importance. Car, quels que soient ses caractères, elle indique un trouble vasculaire ou nutritif du rein et par conséquent est un témoin irrécusable des désordres d'un organe dont l'intégrité est nécessaire à la santé et à la vie.

7° L'albuminurie survient dans une foule de conditions; accompagnée d'œdèmes, de troubles cardiaques et des troubles toxiques de l'urémie, elle constitue le mal de Bright, mal qui pardonne rarement, au moins dans sa forme chronique. Mais toutes les albuminuries n'y aboutissent pas.

8° A l'état aigu, l'albumine accompagne la plupart des fièvres graves (néphrites infectieuses et toxi-infectieuses). Elle passe généralement avec la maladie même qui l'a pro-

voquée ; mais, même en dehors des cas où l'infection se complique d'une néphrite généralisée suraiguë (forme rénale des pyrexies) elle aggrave le pronostic des infections. La mortalité est plus forte dans les cas accompagnés de néphrite.

9° Si l'albuminurie survit à la convalescence, si surtout elle persiste alors que les germes pathogènes constatés dans l'urine ont disparu, elle tend à passer à l'état chronique, et le malade est sur le chemin du mal de Bright où il peut aboutir après des espaces de temps quelquefois longs, mais où il n'aboutit pas fatalement.

10° L'albuminurie complique la plupart des empoisonnements et même l'usage prolongé de beaucoup de remèdes, ce qui oblige le médecin à la plus grande discrétion dans ses tentatives thérapeutiques. Le pronostic ultérieur de ces albuminuries toxiques est généralement mal établi.

11° L'albuminurie affecte assez souvent la forme intermittente, cyclique, paraissant dans l'urine du jour et disparaissant dans celle de la nuit. Les oscillations sont parallèles à celle de la toxicité urinaire ; l'albumine paraît quand le malade élimine par son rein une quantité plus considérable de principes nocifs. Les mêmes oscillations s'observent dans les albuminuries permanentes chroniques, et sans doute sous les mêmes influences. Syndrome intéressant, l'albuminurie cyclique ne mérite pas le nom d'entité morbide.

12° L'albuminurie minima représente une altération du même genre que la cyclique : reste d'une néphrite infectieuse, début latent d'un mal de Bright, ou souvent aussi manifestation d'une auto-intoxication légère.

13° L'auto-intoxication joue en effet un rôle important dans la pathogénie des albuminuries, et par suite dans leur pronostic ; c'est elle qui explique la présence de ce symptôme dans la dilatation de l'estomac, dans les entérites, dans l'étranglement interne dans les maladies du foie, dans le surmenage peut-être même dans les néphrites *a frigore* et dans les brûlures.

14° Si une auto-intoxication très aiguë peut amener une néphrite aiguë, évoluant ensuite pour son propre compte, les auto-intoxicication chroniques et légères ne cessent de gouverner les albuminuries qu'elles provoquent, celles-ci peuvent guérir quand leur cause pathogénique cesse.

15° Mais si le trouble de la sécrétion urinaire a duré trop

longtemps, même la cause cessant, l'albuminurie persiste et une néphrite à marche chronique se constitue.

16° Les causes qui amènent la pérennité de ces albuminuries sont nombreuses; mais il faut mettre au premier rang un mauvais régime, une mauvaise hygiène et surtout l'hérédité. On peut en effet recevoir de ses ascendants des reins défectueux, prêts à succomber au premier choc. L'albuminurie de la mère se transmet directement au nouveau-né, et l'enfant né d'une mère albuminurique et surtout éclamptique est plus qu'un autre disposé à succomber aux phénomènes immédiats ou aux suites éloignées d'une néphrite infectieuse.

17° L'albuminurie complique souvent le diabète; elle ne l'améliore pas, comme on l'a cru, mais elle peut le remplacer. C'est une véritable néphrite qui s'établit. La dose d'albumine semble dans ce cas assez importante à considérer; plus elle est élevée, et plus on voit en général le sucre diminuer. Le pronostic s'aggrave en raison de cette progression.

18° Dans la tuberculose, l'albuminurie peut revêtir plusieurs formes : néphrite infectieuse à marche lente mais irrémédiable dans la tuberculose rénale; albuminurie d'autointoxication à grandes oscillations, chez les tuberculeux à fièvre, à estomac dilaté et à gros foie; néphrite due à l'intoxication par la tuberculine dans les cas de tuberculose atténuée et peut-être dans les formes d'albuminurie prétuberculeuse.

19° En définitive, l'albuminurie reconnaît deux grandes séries de causes : les infections, les intoxications. Si ces causes présentent d'emblée une grande intensité, elle peut arriver rapidement à la désorganisation rapide du rein, à l'urémie et à la mort. Si elles sont modérées, l'albuminurie pourra exister sans provoquer de troubles importants, et dans ces cas, la cause une fois supprimée elle disparaîtra à son tour, à moins que de mauvaises conditions hygiéniques, une hérédité malheureuse, ou une trop longue durée ne fassent du rein un point de moindre résistance et ne permettent alors la constitution d'une néphrite chronique, qui évoluera émancipée de ses conditions pathogéniques primitives.

TROISIÈME QUESTION

PRONOSTIC DES ALBUMINURIES

PAR

Ch. TALAMON

MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON

Depuis que l'examen des urines est passé à l'état de pratique aussi courante que l'auscultation du cœur ou des poumons, la constatation de l'albuminurie est devenue un fait tellement banal, que la fréquence du symptôme a dû nécessairement en restreindre l'importance. La restriction est allée jusqu'à faire de l'albuminurie un phénomène physiologique. C'est, à notre avis, pousser trop loin les conséquences d'un fait qui, pour si fréquent qu'il soit, n'est cependant pas la règle. Si sur 100 sujets pris au hasard on en trouve environ 25 qui présentent de l'albuminurie à un degré plus ou moins marqué, il n'en est pas moins vrai que les urines des 75 autres ne contiennent pas trace d'albumine. nous ne comprenons pas un phénomène physiologique qui manque dans les trois quarts des cas.

Au reste, les partisans de la prétendue albuminurie physiologique n'ont jamais pu préciser les caractères qui la différencieraient d'une albuminurie pathologique. D'après Senator, on devrait surtout s'appuyer: 1° Sur l'absence de tout état morbide; 2° sur la faible proportion de l'albumine éliminée; 3° sur la composition normale de l'urine quant à ses autres éléments, et surtout sur l'absence de cylindres et d'éléments figurés; 4° sur la courte durée et la nature transitoire de l'albuminurie.

Ces caractères sont purement arbitraires, car ils s'observent tous dans les cas de néphrite les mieux caractérisés, et

Senator lui-même, d'ailleurs, ne le conteste pas. En réalité, l'albuminurie dite physiologique ne repose que sur une pétition de principe, à savoir que le sujet ayant toutes les apparences d'une bonne santé générale, on suppose que ses reins ne sont pas altérés ; raisonnement spécieux qui ne résiste pas à cet argument, qu'une foule de lésions avérées, aussi bien des reins que du cœur, des poumons, du foie, etc., sont compatibles pendant longtemps avec l'équilibre fonctionnel de l'organisme.

Mais je ne veux pas reprendre ici la question de l'albuminurie physiologique ; je renvoie, sur ce point, à la discussion que nous avons soutenue, M. Lecorché et moi, avec Senator (voir *Médecine moderne*, 1891), discussion qui résume tout ce qu'on peut dire pour ou contre l'existence de cette albuminurie. Je n'en retiendrai que les conclusions, à savoir qu'il n'existe pas pour nous d'albuminurie physiologique, que la présence de l'albumine dans l'urine est toujours pathologique, qu'elle est toujours l'indice d'une altération de la membrane filtrante glomérulaire, altération minime et passagère dans bien des cas, mais altération dont on ne peut apprécier l'étendue, l'importance, la gravité, les conséquences futures, qu'après une minutieuse analyse des conditions dans lesquelles elle s'est produite.

L'étude de ces conditions nous paraît la seule base un peu assurée sur laquelle puisse s'étayer un pronostic rationnel. Encore que les caractères de l'albuminurie en elle-même puissent fournir quelques éléments de ce pronostic, dans la grande majorité des cas ces caractères seuls ne permettent aucune conclusion précise. Vouloir juger du présent et de l'avenir d'un sujet par la seule constatation d'un élément anormal dans l'urine, est aussi peu admissible et aussi vain pour l'albuminurie que pour la glycosurie. On a fini par le comprendre pour la glycosurie ; en présence du nombre sans cesse croissant, révélé par l'analyse des urines, des glycosuriques vivant indéfiniment, et sans accident, avec quelques grammes de sucre dans l'urine, il a bien fallu atténuer progressivement les traits toujours démesurément grossis jadis du pronostic de diabète sucré et adoucir la sévérité d'un régime trop uniformément dirigé contre la seule formation exagérée du sucre. Bien qu'il n'y ait aucune analogie entre les processus pathogéniques d'où dérivent les deux symptômes, le même travail d'atténuation est à faire pour l'albu-

minurie, à condition qu'il entraîne les mêmes conséquences pratiques au point de vue thérapeutique.

La description des nombreuses variétés d'albuminuries dites fonctionnelles, qui se multiplient depuis quelques années au gré des observateurs, au même titre que l'hypothèse de l'albuminurie physiologique, n'est que l'expression de cette nécessité de mitiger l'absolutisme d'un pronostic décrété primitivement trop grave par la crainte des accidents brightiques. Bien que nous n'admettions pas plus la nature purement fonctionnelle de ces albuminuries relativement bénignes que l'existence de l'albuminurie physiologique, nous ne contestons pas la réalité clinique de ces types morbides. Mais nous ne voyons pas le besoin, pour en expliquer la bénignité, de nier l'existence d'une lésion rénale. Toute lésion inflammatoire peut guérir ; si elle est légère et superficielle, par *restitutio ad integrum ;* si elle est plus profonde, par cicatrisation. Pourquoi le rein échapperait-il à cette loi générale ?

La création du groupe des albuminuries fonctionnelles ne se justifierait que si l'on pouvait assigner à ces albuminuries des caractères nettement distinctifs des albuminuries par lésion rénale. Mais comme pour l'albuminurie physiologigue, pas un des caractères indiqués ne résiste à la critique ; et d'ailleurs, au point de vue qui doit nous occuper, c'est-à-dire au point de vue pronostique, les partisans de l'albuminurie fonctionnelle, tout en professant que cette albuminurie n'a aucune gravité pour le présent, sont obligés de reconnaître qu'ils ne sauraient la différencier avec certitude des albuminuries qui se rattachent à des états plus graves. Ils admettent alors que l'albuminurie fonctionnelle s'est transformée en albuminurie lésionnelle ; explication commode sans doute, mais qui ne projette pas grande lumière sur la question. Dans ces conditions, dire qu'une albuminurie est fonctionnelle tant qu'elle ne provoque pas de troubles graves de la santé générale, c'est simplement présenter sous une autre forme, en la compliquant d'une hypothèse indémontrable, ce fait connu depuis longtemps que l'organisme peut tolérer pendant une longue suite d'années, sans dommages et sans accidents sérieux, l'excrétion d'une quantité d'albumine plus ou moins considérable. Et nous n'avons pas besoin de l'hypothèse, puisque le fait de la tolérance de l'organisme pour une lésion est démontré non seulement pour les néphrites chroniques, mais pour les lésions cardiaques, pulmonaires ou nerveuses les moins discutables.

En fait, et toute théorie mise de côté, ce qu'il nous importe de savoir, c'est que la fréquence de l'albuminurie est telle, qu'il est impossible d'attacher à ce symptôme aucune valeur pronostique propre ; c'est que l'existence de l'albuminurie est compatible pendant longtemps avec les apparences de la santé; c'est qu'un symptôme aussi commun ne peut être mis en valeur que par les conditions extrinsèques qui le provoquent, l'accompagnent ou le compliquent, et que c'est à ces conditions surtout qu'il nous faut demander les éléments d'appréciation qui serviront à en établir le pronostic immédiat ou éloigné.

Nous devons donc tout d'abord énumérer et passer en revue ces divers et multiples éléments de pronostic; nous verrons ensuite dans quelle mesure les résultats de cette étude analytique peuvent nous permettre d'apprécier la gravité relative des différentes variétés d'albuminurie.

I. — Éléments du pronostic de l'albuminurie.

Ces éléments, nous devons les chercher :

1° Dans les caractères de l'albuminurie elle-même, son taux, sa constitution chimique. ses variations ;

2° Dans la composition du milieu urinaire, sa densité, sa teneur en eau, en matériaux solides, en éléments figurés;

3° Dans les conditions étiologiques ou pathogéniques qui ont donné naissance à l'albuminurie ;

4° Dans les conditions individuelles et l'état général du sujet atteint ;

5° Dans les phénomènes associés ou connexes en rapport avec la lésion rénale.

Mais il convient de dire que les renseignements fournis par chacune de ces catégories prise isolément n'ont aucune valeur absolue ; que la variabilité des combinaisons morbides est infinie, et qu'on ne saurait avoir la prétention d'enfermer dans aucune formule fixe les données tirées de ces divers ordres de faits ; que c'est seulement de l'association et de la comparaison de ces données multiples qu'on peut espérer déduire une appréciation aussi rapprochée que possible des conséquences réelles de la lésion rénale.

A. — CARACTÈRES DE L'ALBUMINURIE.

1° *La quantité d'albumine.* — C'est le fait le plus facile à constater, celui qui frappe tout d'abord l'observateur, celui sur lequel il est le plus porté à tabler pour juger le cas qui lui est offert. Mais c'est en même temps, si l'on n'y prête attention, le caractère le plus trompeur, et celui qui, à le considérer isolément, expose aux plus graves erreurs de pronostic. Si l'on ne risque guère de se tromper en regardant comme un symptôme grave une quantité abondante d'albumine, la réciproque n'est pas vraie, et l'on ne saurait rien préjuger de la présence dans l'urine d'une minime proportion d'albumine.

Même pour une albuminurie abondante, c'est-à-dire atteignant ou dépassant 5 grammes par litre, aucune règle absolue ne peut être donnée. Une albuminurie de ce genre peut s'observer d'une manière passagère ou intermittente, sans entraîner de conséquences graves immédiates. Dans les néphrites aiguës ou dans les poussées aiguës des néphrites chroniques, le fait n'est pas rare. On peut le voir même dans l'albuminurie intermittente, et nous soignons un jeune homme de 16 ans atteint de cette variété d'albuminurie, dont l'urine du soir renferme souvent, à la suite d'un excès de travail ou d'une fatigue cérébrale, jusqu'à 6 et 8 grammes d'albumine p. 1.000.

La seule règle pronostique précise est celle-ci : une proportion élevée d'albumine coexistant d'une manière permanente avec une polyurie de 2 à 4 litres est toujours d'un pronostic grave. Elle indique soit le gros rein blanc amyloïde, soit l'atrophie rouge à marche rapide, et l'on peut dès lors prévoir une terminaison fatale dans un délai plus ou moins proche, mais jamais très éloigné.

Quant aux proportions minimes d'albumine, c'est-à-dire à des albuminuries oscillant autour de 0,50 p. 1.000, elles n'autorisent par elles-mêmes de pronostic dans aucun sens. Elles peuvent être en rapport avec une néphrite parcellaire au début, aussi bien qu'avec une néphrite atrophique au dernier degré. Tout ce qu'on peut dire, c'est que lorsque ces faibles proportions d'albumine se rencontrent dans une urine dont la constitution se rapproche de la normale, elles n'impliquent aucun pronostic sérieux pour le présent, mais

sans que nous puissions rien en conclure pour l'avenir; c'est que, d'autre part, si elles s'observent dans une urine pâle, de faible densité, pauvre en principes organiques, elles doivent faire craindre l'existence d'un rein atrophié.

Pour comprendre le peu de précision des indications pronostiques fournies par le taux de l'albuminurie, il est utile de rappeler en quelques mots les conditions qui président au passage de l'albumine dans l'urine. Ces conditions sont de deux ordres : organiques et mécaniques. La condition organique indispensable est, pour nous, la lésion glomérulaire; les conditions mécaniques sont l'abaissement de la pression et la diminution de la vitesse du courant sanguin. Les variations de la quantité d'albumine pourraient donc nous renseigner sur deux points : 1° l'étendue de la surface glomérulaire altérée; 2° l'état de la circulation locale du rein. Mais la réalité ne répond pas absolument à cette formule.

Pour que le glomérule altéré laisse passer l'albumine, il faut que ses altérations soient de telle nature qu'elles n'entravent pas d'une manière complète tout travail de filtration. Or, les lésions glomérulaires vont de la simple tuméfaction épithéliale avec tendance à la desquamation jusqu'à la transformation fibreuse et à l'oblitération du bouquet glomérulaire. Ce dernier degré annihile évidemment le glomérule comme organe sécréteur; il n'y a plus lésion à proprement parler, il y a cicatrisation par sclérose d'une lésion antérieure. Le nombre de ces glomérules morts fonctionnellement est, on le comprend, très variable dans un rein atteint de néphrite. Il est à son maximum dans les néphrites à évolution essentiellement lente qui aboutissent par une atrophie progressive au petit rein contracté. La quantité d'albumine ne nous donne aucun renseignement sur le nombre de ces glomérules; ce qui explique que justement dans les formes les plus avancées du petit rein rouge l'albuminurie puisse être minima tout en comportant le maximum de gravité pronostique.

Dans toute néphrite avec albuminurie durant depuis un certain temps, on doit supposer trois zones de glomérules; l'une où l'évolution de la lésion est achevée, transformant le bouquet glomérulaire en un peloton fibreux impropre à toute sécrétion; une deuxième, où la lésion est en pleine activité, l'épithélium glomérulaire laissant filtrer l'urine albumineuse;

une troisième, où les glomérules encore intacts sécrètent une urine normale. La quantite d'albumine ne peut nous renseigner ni sur l'étendue de la zone morte et cicatrisée, ni sur celle de la zone encore normale, et ce sont précisément les deux renseignemens qui importeraient le plus au pronostic. C'est seulement sur la diffusion des altérations dans la deuxième zone que le degré de l'albuminurie nous fournit quelques données, et encore dans l'appréciation de ces données, devons-nous faire une grande part au second facteur, non moins important que le premier, de la filtration albumineuse, le facteur mécanique, les modifications du courant sanguin.

Les expériences de Runeberg ont établi que l'albumine filtre mieux sous une pression faible que sous une forte pression. Nous avons, d'autre part,M. Lecorché et moi, démontré expérimentalement que la quantité d'albumine filtrée est en rapport inverse avec la vitesse d'écoulement du liquide filtrant. Donc, à altération glomérulaire égale, il passera d'autant plus d'albumine dans l'urine que la pression sanguine sera plus faible et la circulation plus ralentie ; il en passera d'autant moins que la pression sera plus forte et la circulation plus rapide.

Pour juger à leur valeur les variations quantitatives de l'albuminurie, il faut nécessairement tenir compte des deux facteurs réunis : surface glomérulaire altérée, état local de la circulation. Si malgré une circulation active et une pression élevée, caractérisée par l'abondance de la sécrétion aqueuse, il passe beaucoup d'albumine, il faut conclure que les lésions glomérulaires sont diffuses et étendues. Si, avec une pression et une vitesse moyennes, c'est-à-dire avec une proportion d'eau à peu près normale, l'albuminurie est peu abondante, on peut penser que la surface glomérulaire lésée est peu étendue.

On le voit, bien vagues sont, d'une manière générale, les indications pronostiques qu'on peut demander au dosage de l'albumine, puisque le taux de l'albuminurie ne nous révèle l'état que d'une partie du rein lésé, la partie qu'on pourrait appeler la zone mobile des lésions, la zone fixe, la zone des régions mortes et cicatrisées, échappant par sa destruction même à ce moyen d'appréciation.

Il ne faut pas exagérer, cependant, et la quantité d'albumine peut, dans des conditions déterminées, servir à fixer,

dans une certaine mesure, le pronostic immédiat. Ainsi, dans les néphrites aiguës et dans les poussées aiguës du mal de Bright, on peut être certain, si en dépit du relèvement de la pression et de la vitesse du courant sanguin, la proportion d'albumine reste élevée, que le travail d'inflammation glomérulaire s'étend ou s'aggrave ; à plus forte raison doit-on le craindre si la pression reste basse, c'est-à-dire si la quantité d'urine n'augmente pas. La diminution de l'albuminurie accompagnant la polyurie indique l'arrêt du processus inflammatoire, ou du moins sa tendance à se limiter.

Dans les périodes de rémission parfois fort longues qui séparent les poussées aiguës du mal de Bright, la persistance de l'albuminurie à un degré élevé doit faire pronostiquer l'extension rapide et continue des lésions destructives du rein, et par suite la menace de nouveaux accidents graves à échéance rapprochée. Au contraire, une faible quantité d'albumine oscillant autour d'un gramme pour 1,000, permet de penser que la lésion reste très circonscrite ou que, si elle progresse, ce n'est que d'une manière lente et insidieuse, compatible pendant longtemps avec l'équilibre fonctionnel de l'organisme.

Quant aux phases ultimes de la maladie, que l'albuminurie soit abondante, moyenne ou minime, qu'il s'agisse du gros rein blanc ou des formes atrophiques, l'abondance ou les variations en plus ou en moins de l'albumine n'ont qu'une valeur très restreinte et toute secondaire ; c'est uniquement sur les variations de l'eau urinaire qu'il faut baser le pronostic.

2° *La qualité de l'albumine.* — Il y a peu de chose à dire des caractères physiques de l'albumine. La *non-rétractilité* du coagulum albumineux sous l'influence de la chaleur, à laquelle Bouchard avait attribué une grande importance et qu'il regardait comme le signe pathognomonique d'une albuminurie dyscrasique sans lésion rénale, tient le plus souvent non à la qualité, mais à la quantité de l'albumine. Dans d'autres cas, elle tient au milieu chimique où se fait la coagulation, à la proportion des autres éléments constituants de l'urine, comme l'ont montré Cazeneuve et Lépine, et il suffit d'ajouter un peu de sel ou d'acide pour obtenir à volonté la rétraction ou la non-rétraction du coagulum. Ce caractère n'a donc pas la valeur pronostique qu'on voulait lui attacher.

Certains détails de la précipitation de l'albumine, quand on traite l'urine par le procédé de Heller-Gubler, peuvent toutefois fournir quelques indications à un œil exercé. Ainsi quand, en versant l'acide nitrique dans une urine albumineuse mise dans un verre conique, on voit se former au-dessus du disque d'albumine un disque net et épais d'acide urique, on peut déjà affirmer le caractère relativement bénin de l'albuminurie. Le fait ne s'observe guère, en effet, que dans trois circonstances : dans les albuminuries des maladies fébriles, dans les albuminuries cardiaques, dans les albuminuries que nous avons dénommées *pré-goutteuses*. Les urines sont, en même temps, hautes en couleur et très denses, et la lésion rénale peut être tenue pour superficielle et peu étendue.

Dans d'autres cas, et ceci s'observe, au contraire, avec des urines pâles et d'une faible densité, l'acide nitrique donne immédiatement un précipité épais, d'un blanc mat, surmontant un disque violet plus ou moins marqué d'indican ; rapidement, la teinte violette diffuse vers le précipité albumineux en même temps que celui-ci se rétracte en un volumineux caillot, et toute la masse, au bout de quelques instants, prend une teinte violacée. Ces caractères impliquent d'emblée un pronostic grave, car ils ne se rencontrent que dans les albuminuries chroniques liées à une lésion profonde du rein, et l'abondance de l'indican indique une altération profonde de l'état général.

D'autres urines, celles-ci encore pâles et peu denses, donnent, avec l'acide nitrique, un disque mince d'albumine et, au-dessous, un disque ou un cercle rose d'urohématine. Le pronostic, ici, est variable, car ce précipité s'observe aussi bien dans l'albuminurie du rein contracté, dans l'albuminurie sénile avec artério-sclérose généralisée, que dans l'albuminurie des adolescents anémiques et névropathes.

Mais les qualités chimiques de l'albumine urinaire nous offrent plus d'intérêt que les caractères physiques du précipité. Comme l'albumine du sang, l'albumine urinaire est formée de deux corps albuminoïdes, la sérine et la globuline, séparables par le sulfate de magnésie ou le sulfate d'ammoniaque. Associées à ces deux corps qui, seuls, représentent la véritable albuminurie, on peut trouver encore d'autres matières albuminoïdes, l'hémi-albuminose, la peptone, la

nucléo-albumine. Nous ne dirons rien de ces dernières substances ; il est assez probable qu'il n'est pas indifférent qu'elles se trouvent ou non dans l'urine albumineuse, mais leur signification pronostique reste encore absolument indéterminée.

Nous ne sommes guère plus fixés sur la valeur des variations proportionnelles de la sérine et de la globuline. Les recherches sur ce point sont peu nombreuses ; on peut dire qu'à cet égard il n'y a que des contradictions, et il est difficile de baser sur des contradictions des indications pronostiques.

Disons d'abord sur quoi on est d'accord. Senator a montré le premier que dans l'albuminurie amyloïde, l'urine contient surtout de la globuline, et nos observations confirment son assertion. Il faudrait donc conclure de là que la prédominance de la globuline sur la sérine, ou la faiblesse du *quotient albumineux* (1), est plutôt en rapport avec une forme grave d'albuminurie. Mais on est d'accord aussi sur ce point que la même prédominance de la globuline s'observe dans les néphrites aiguës et, d'une manière générale, le pronostic des néphrites aiguës est plutôt bénin.

D'autre part, existe-t-il des cas où l'albuminurie est constituée uniquement par de la globuline ? Estelle, Werner, Noorden, Maguire, etc., disent avoir observé des cas de globulinurie pure. Nous n'avons jamais constaté, dans une urine albumineuse, la globuline seule, à l'exclusion de la sérine, et il importe, dans cette recherche, d'avoir présente à l'esprit la remarque faite par Ott, à savoir que l'on précipite d'autant plus de globuline par le sulfate de magnésie que l'urine est plus acide ; une neutralisation exacte de l'urine est donc indispensable pour avoir des résultats comparables. Cette précaution n'étant pas observée, si l'acidité de l'urine est très forte et l'albumine en faible proportion, on comprend que toute la sérine puisse être entraînée et que l'urine albumineuse ne paraisse contenir que de la globuline. Or, il est à noter que les faits de globulinurie pure cités plus haut sont des cas de néphrite aiguë ou d'albuminurie cyclique, où ces deux conditions, forte acidité et faible albuminurie, sont ordinairement réunies.

(1) Le quotient albumineux, ou rapport de la globuline à la sérine, s'obtient en divisant le chiffre de la sérine par celui de la globuline. Plus le quotient est faible, plus la proportion de globuline est forte. Le rapport normal dans le sérum sanguin paraît être de 1.5 à 2.03.

Si la constatation simple de la prédominance de la globuline dans une urine albumineuse n'a pas de valeur fixe et absolue, quelle signification les variations du quotient albumineux ont-elles au cours d'une albuminurie donnée ? Nous avons tenté quelques recherches à ce sujet dont nous avons consigné, avec M. Lecorché, les résultats dans notre *Traité de l'albuminurie*.

D'une manière générale, il nous a semblé que l'abaissement du quotient albumineux est toujours un signe d'aggravation. Ainsi ce quotient baisse sous l'influence d'un régime trop azoté ; il se relève sous l'action de la diète lactée. Il paraît baisser sous l'influence de la fatigue. Dans le mal de Bright chronique, le quotient est plus élevé dans les périodes d'amélioration et s'abaisse chaque fois que le mal s'aggrave. Il est très faible dans les poussées aiguës et dans les périodes terminales de la maladie. Il est au minimum dans les formes du mal de Bright avec gros rein blanc, et la proportion de globuline peut être plus forte que la proportion de sérine dans les cas de reins amyloïdes ; avec un quotient au-dessous de 1, le pronostic devient très grave.

Je me borne à rappeler ces conclusions, qui ne s'appuient que sur un nombre relativement restreint de cas. Il est évident que, étant données les variations incessantes et quotidiennes du rapport de la sérine à la globuline, de nombreuses analyses, poursuivies avec persistance, seraient nécessaires pour fixer les idées. Pour montrer combien les contradictions sont faciles en cette matière, j'ajouterai que les recherches de Maguire l'ont amené à une conception diamétralement opposée à notre principale conclusion. Tandis que nous regardons l'abaissement du quotient albumineux comme un signe plutôt favorable, Maguire conclut, au contraire, que moins le cas est grave, plus grande est la quantité de globuline par rapport à la sérine.

Il y aurait cependant intérêt à ce que ce point au moins fût précisé ; car il pourrait avoir une valeur pronostique importante si, comme nous le croyons d'après nos recherches, les variations du quotient albumineux tiennent moins à l'état des reins qu'à l'état général du sujet, et si, comme semblent l'indiquer les faits de Hoffmann, d'Estelle et les nôtres, le rapport de la sérine à la globuline dans l'urine correspond assez exactement au rapport des deux substances dans le sang.

3° *Les variations quotidiennes de l'albuminurie.* — Depuis le mémoire de Moxon sur l'albuminurie chronique intermittente, publié en 1878, on a attaché une grande importance pronostique aux variations quotidiennes de l'albuminurie, et on en a fait la base de toute une catégorie d'albuminuries qualifiées de *passagères,* d'*intermittentes,* de *cycliques*, de *paroxystiques*, qui se subdivisent elles-mêmes en albuminuries *alimentaires, digestives, musculaires*, *posturales,* suivant les conditions particulières qui déterminent ou exagèrent l'intermittence, lesquelles ont fini par se confondre dans le groupe des albuminuries dites *fonctionnelles*, par la raison que ces variations ne pourraient se concilier avec l'idée d'une lésion rénale permanente.

Or, tout en reconnaissant le pronostic relativement bénin de ces albuminuries, nous ne saurions admettre que cette bénignité tienne à l'absence d'une lésion rénale, car ces variations et cette intermittence s'observent sous les mêmes influences dans les albuminuries brightiques les plus indiscutables, sans qu'on ait jamais songé à en tirer autre chose que des indications d'hygiène thérapeutique.

Des deux facteurs principaux qui règlent l'excrétion de l'albumine, la lésion glomérulaire et les modifications du courant sanguin, l'un est plus ou moins fixe, l'autre est essentiellement mobile. Nous avons vu qu'avec une lésion donnée, il passe d'autant plus ou moins d'albumine que la circulation rénale est plus ou moins ralentie, la pression plus ou moins forte.

Ces conditions de la circulation changent évidemment à tout instant de la journée, suivant que le sujet est à jeun ou en période de digestion, suivant qu'il est couché ou debout, suivant qu'il est au repos ou en mouvement. Quand la lésion est étendue, les variations de l'excrétion albumineuse qui en résultent frappent moins l'attention parce que l'urine reste constamment albumineuse ; quand la lésion est limitée à quelques parcelles du rein et l'albuminurie peu abondante, l'intermittence devient plus apparente, parce que l'albuminurie ne se révèle en quantité appréciable que lorsque les conditions défectueuses de la circulation viennent ajouter leurs effets à ceux de la lésion glomérulaire. Il se passe là ce qui se passe pour une lésion valvulaire par exemple. Un rétrécissement mitral peut ne se révéler par aucun bruit de souffle ; le souffle deviendra au

contraire nettement perceptible à la suite d'une marche, d'une fatigue, en modifiant la circulation par certaines positions des bras et des jambes. Une articulation chronique enflammée fonctionnera normalement et sans douleur pour une marche modérée ; qu'on lui impose un travail plus violent ou plus prolongé et la lésion latente se traduira aussitôt par une chaleur plus vive, par une gêne douloureuse des mouvements, par un léger gonflement.

Ce qui fait la différence apparente entre les variations d'une albuminurie lésionnelle et celles des albuminuries dites fonctionnelles, ce n'est pas le caractère purement dynamique, comme on l'avance, de ces albuminuries, c'est simplement la faible teneur de l'urine en albumine ; et c'est pourquoi nous avons préféré nommer ces albuminuries, *albuminuries minima*, cette dénomination n'impliquant aucune idée théorique. Et la meilleure preuve que l'intermittence dans ces cas n'a rien de spécial ni de mystérieux et tient à la faible excrétion albumineuse, c'est qu'il suffit que cette excrétion augmente, sous l'influence d'une maladie aiguë par exemple, pour que le caractère d'intermittence disparaisse et que l'albuminurie devienne continue, tout en présentant cependant aux mêmes heures les mêmes variations en plus ou en moins. Nous avons observé récemment un jeune garçon de 15 ans, atteint de rétrécissement mitral à la suite d'une chorée rhumatismale. A son entrée à l'hôpital, son urine, de couleur et de densité plutôt au dessous de la normale, contenait de l'albumine en faible proportion, 0,50 environ p. 1.000. Mais en examinant séparément l'urine rendue le matin au lever et l'urine de l'après-midi, on constatait que celle-ci était toujours albumineuse, tandis que l'urine du réveil ne donnait rien par l'acide nitrique. Nous remarquerons ici que, si l'on pratiquait systématiquement, dans tous les cas d'albuminurie légère, cet examen séparé des urines du matin et de l'après-midi, l'albuminurie intermittente se révélerait bien plus fréquente que ne l'indiquent les auteurs et l'on ne songerait guère à en faire une espèce distincte. Ce jeune garçon ayant été pris, sans causes déterminées, de troubles cardiaques légers avec accélération des battements, l'albuminurie devint aussitôt continue en même temps que plus abondante ; mais tandis que l'urine du soir contenait 1 gr. p. 1.000 d'albumine, l'urine du matin en renfermait à peine 25 centigr. et souvent de simples traces. Ces troubles

cardiaques s'étant rapidement calmés par le repos au lit, l'albuminurie reprit bientôt son caractère intermittent en disparaissant de l'urine du matin.

On saisit ici sur le fait le rôle des modifications de la circulation locale. Tant que la lesion cardiaque était compensée, elle ne changeait rien aux conditions circulatoires habituelles du rein et l'intermittence se produisait comme chez un sujet dont le cœur est normal. Mais à peine la compensation légèrement troublée, l'abaissement de la pression sanguine est devenu permanent et l'albuminurie continue. Ce cas montre en outre avec quelle facilité l'albuminurie mimima d'intermittente devient persistante et réciproquement.

Au reste, le même phénomène est d'observation fréquente dans les cas d'atrophie rénale avec polyurie abondante et albuminurie légère. Sous l'influence de l'augmentation thérapeutique de la pression artérielle ou même sous l'influence du simple repos au lit, on voit très bien l'albumine disparaître dans l'urine du matin tout en persistant dans l'urine de l'après-midi, et même dans d'autres cas disparaître complètement pendant un temps plus ou moins long aussi bien le jour que la nuit. Il est difficile cependant en pareil cas de soutenir que la lésion rénale ne persiste pas.

Je ne crois donc pas que l'intermittence de l'albuminurie ait la valeur pronostique qu'on a voulu lui attribuer. Qu'on conserve si l'on veut les termes d'albuminurie alimentaire, musculaire, posturale, nerveuse, pour préciser les conditions spéciales qui provoquent l'exacerbation albumineuse ; mais qu'on n'en tire pas argument pour justifier l'existence d'un simple trouble fonctionnel. Ces conditions interviennent pour mettre en évidence une lésion minime et latente du rein, de la même manière qu'elles agissent dans une néphrite diffuse pour augmenter à certaines heures du jour le taux de l'albuminurie, en modifiant la vitesse et la pression circulatoires.

Dans un cas comme dans l'autre, on peut utiliser ces notions pour en déduire des règles thérapeutiques, surveiller l'alimentation des albuminuriques, leur interdire les grandes fatigues musculaires, le travail cérébral excessif ou forcé, leur conseiller le repos au lit prolongé et le calme de l'esprit ; mais au point de vue de l'évolution de la maladie on ne saurait accorder aux variations quotidiennes de l'albuminurie aucune signification précise.

B. — COMPOSITION DU MILIEU URINAIRE

1° *Le milieu chimique.* — Une forte proportion d'albumine dans une urine pâle, abondante, de faible densité, pauvre en urée, en acide urique et en éléments minéraux, indique toujours une néphrite chronique avancée et comporte un pronostic grave absolument.

Une faible proportion d'albumine dans une urine colorée, peu ou moyennement abondante, d'une densité normale ou élevée, riche en urée et en acide urique, est toujours d'un pronostic immédiat bénin.

Ces deux propositions peuvent être admises comme règles fixes et sans exception, au moins pour la première. Si la seconde n'est pas toujours exacte, si les urines de ce type peuvent s'observer dans une maladie infectieuse mortelle, dans une affection abdominale grave, étranglement ou perforation intestinale la modification du pronostic en tout cas ne tient pas à l'albuminurie même, mais à la maladie première dont elle n'est qu'un épisode accessoire.

Mais en dehors de ces termes extrêmes, on peut demander aux variations des principes constituants de l'urine quelques éléments de pronostic. Parmi ces principes constituants, les seuls qui méritent considération sont l'eau et l'urée. Les autres, comme l'acide urique, les acides minéraux, les bases alcalino-terreuses, les matières extractives, ont été trop peu étudiés pour autoriser la moindre déduction pratique. J'en dirai autant de la toxicité urinaire, dont la recherche paraît en outre d'un maniement peu facile.

Les variations de l'*eau urinaire* tiennent le premier rang au point de vue pronostique. Je n'hésite pas à dire qu'étant donné qu'une urine est albumineuse, il est plus important pour l'appréciation du cas, de connaître la quantité d'urine rendue dans les 24 heures que la proportion d'albumine contenue dans cette urine.

Dans toute albuminurie chronique, du moment que la quantité d'urine diminue, le pronostic devient plus mauvais ; dès qu'elle augmente, le pronostic s'améliore au moins momentanément.

Quant l'oligurie se maintient au-dessous d'un demi-litre en dépit du régime lacté et du traitement institué, on doit prévoir des accidents urémiques graves ou une terminaison fatale dans un délai rapproché.

Tant que la polyurie persiste, que la quantité d'albumine diminue ou reste la même, on doit penser que la lésion est localisée, ou compensée et stationnaire.

Les variations de l'eau urinaire sont en effet la meilleure mesure de la tension artérielle. Tant que la secrétion aqueuse est satisfaisante, la tension générale exagérée ou non est, en tout cas, suffisante pour lutter contre l'insuffisance fonctionnelle du rein et pour maintenir l'équilibre circulatoire. Si la sécrétion baisse, c'est que l'équilibre est rompu et toutes les conséquences locales et générales de *l'asthénie cardio-vasculaire* sont imminentes.

Dans les néphrites aiguës, le pronostic est directement proportionnel au degré de l'oligurie. Cette oligurie peut être telle que le malade rend à peine quelques cuillerées d'urine dans les 24 heures. S'il y a en même temps des vomissements abondants ou une diarrhée profuse, le pronostic peut n'être pas toutefois absolument désespéré, et nous avons vu dans ces conditions la guérison survenir même après plusieurs jours de cette oligurie extrême.

En pareil cas, c'est-à-dire dans les néphrites aiguës primitives, dont la néphrite scarlatineuse est le type, et aussi dans ce nous avons appelé les poussées aiguës inflammatoires des néphrites chroniques, l'abaissement de la pression sanguine est primitiment local et l'oligurie directement en rapport avec les lésions du parenchyme rénal. Ici comme pour tout autre organe le premier effet de l'agent phlogogène quel qu'il soit, est la dilatation et l'engorgement des capillaires avec stase sanguine plus ou moins étendue. Dans toutes les régions ainsi engorgées la pression est au minimum et la sécrétion supprimée en tout ou en partie. Mais l'oligurie, conséquence de cette abaissement local de la pression sanguine, a elle-même pour effet la rétention de l'eau dans le système vasculaire, d'où une élévation de la tension générale et un surcroît de travail pour le cœur. Ou le cœur lutte au succès contre cette surcharge, et dans ce cas la polyurie ne tarde pas à succéder à l'oligurie ; ou bien il cède, impuissant devant l'obstacle et se dilate. L'abaissement de la pression générale s'ajoute à l'abaissement primitif de la pression locale et l'oligurie s'accentue. Elle ne cédera que si par un traitement approprié et dont les règles découlent de ces considérations mêmes, on parvient à modifier les lésions rénales et à relever les forces du cœur.

Les indications que les variation de *l'urée* fournissent au pronostic sont d'une autre nature ; mais leur importance n'est pas moindre, dans les albuminuries du moins liées à une lésion profonde et diffuse des reins.

L'élimination de l'urée dans ces cas est en effet sous la dépendance de deux facteurs principaux : en premier lieu, comme dans toute maladie, elle est en rapport avec l'état de la nutrition générale; en second lieu, elle dépend de la profondeur et de l'étendue des lésions canaliculaires du rein, l'excrétion de l'urée se faisant par les grosses cellules de l'épithélium des tubuli. Les variations de l'urée peuvent donc nous renseigner sur ces deux points principaux : le mode de fonctionnement des échanges nutritifs dans l'ensemble de l'organisme d'une part, et de l'autre, le degré d'altération des cellules tubulaires. Le difficile est de faire la part de ces deux facteurs dans les changements apportés à l'excrétion de l'urée, et en présence par exemple d'une diminution de la quantité d'urée contenue dans l'urine de décider si le fait indique un défaut de formation dans l'organisme ou un défaut d'excrétion par le rein, ou les deux choses réunies.

Ce qu'on peut affirmer sans peine, c'est qu'une proportion d'urée normale ou au-dessus de la normale ne peut être que d'un bon pronostic. En supposant encore un fonctionnement local insuffisant cela démontrerait toujours une nutrition et un état général satisfaisants. Cette élimination normale d'urée se rencontre en effet dans les périodes de compensation du mal de Bright chronique et dans l'albuminurie prégoutteuse des adultes ou des adolescents. Elle s'observe encore au moment de la crise urinaire consécutive à une néphrite aiguë. Les courbes de l'urée et de l'albumine suivent alors des directions divergentes, le chiffre de l'urée remontant en même temps que baisse celui de l'albumine et cette divergence est l'indice de la détente inflammatoire et du retour de l'organe à un fonctionnement normal.

L'abaissement du taux de l'urée est d'une signification pronostique moins simple. En règle générale, il doit être toujours tenu comme de mauvais augure ; mais il n'indique pas nécessairement une aggravation de l'état local.

L'indication est exacte quand il s'agit des néphrites aiguës où l'élimination de l'urée tombe souvent au-dessous de 5 grammes par 24 heures. Un pareil chiffre ne peut s'expliquer par le seul trouble des oxydations organiques ; il y a

rétention de l'urée formée par suite des altérations plus ou moins profondes subies par les épithéliums canaliculaires. Mais il n'en est plus de même dans les albuminuries chroniques. En général, et le fait est constaté depuis Bostock et Christison, la proportion d'urée est au-dessous de la normale et on doit attribuer en partie cette oligurée aux lésions des cellules des tubuli. Mais dans certains cas, l'urée peut tomber à des chiffres infimes de 4 à 6 grammes par jour par le seul fait de la dénutrition générale sans que les fonctions excrétoires du rein soient en cause. L'oligurée est alors en rapport avec une alimentation insuffisante, avec une thérapeutique inopportune, et surtout avec un régime lacté trop sévèrement et trop longuement maintenu. Ce serait commettre une erreur de pronostic fâcheuse, qui conduit à une erreur non moins sérieuse de traitement, que d'attribuer la faible excrétion de l'urée à une extension ou à une aggravation de la lésion locale. Nous avons vu ainsi bien des fois des albuminuriques amenés au dernier degré de cachexie par la persistance du médecin à vouloir combattre les altérations rénales, alors qu'il suffisait d'un changement de régime et de l'administration de quelques toniques pour faire remonter à un taux satisfaisant le chiffre de l'urée et modifier heureusement l'état du malade.

Nous croyons donc que dans les albuminuries chroniques le taux de l'urée doit servir moins à apprécier l'état fonctionnel du rein qu'à mesurer la vitalité et la résistance organique du sujet. Toutefois, dans la période ultime de la maladie, où la cachexie et la désorganisation du filtre marchent de pair, quand le malade n'élimine plus que 1 à 2 gr. d'urée par jour, la part prépondérante dans cette oligurée revient de nouveau au défaut d'excrétion; car l'analyse du sang montre l'accumulation de l'urée dans le sérum sanguin.

Si l'on veut résumer les indications pronostiques fournies par le dosage de l'urée, on ne peut guère aller au-delà de ces deux propositions :

Dans les périodes d'oligurie, le pronostic est moins grave et le trouble fonctionnel du rein moins prononcé, quand la quantité totale d'urée est élevée que lorsqu'elle est faible.

Dans les périodes de polyurie, une forte proportion d'urée indique un état général satisfaisant, une faible proportion, une tendance à la cachexie.

Je ne saurais insister sur les autres éléments constituants de l'urine pour les raisons que j'ai dites plus haut. Pratiquement on doit s'en tenir à cette règle que plus l'albuminurie est ancienne et grave plus l'urine est pauvre en matériaux solides. Les quelques recherches que nous avons faites avec M. Lecorché sur les bases alcalino-terreuses aux diverses périodes du mal de Bright nous ont montré qu'il y a une diminution considérable de ces bases dans les épisodes aigus de la maladie et dans les phases terminales, que leur proportion se rapproche de la normale dans les périodes de compensation ou de rémission, ce qui confirme la règle générale. De même l'acide urique et l'acide phosphorique sont toujours en faibles quantités dans les albuminuries de longue durée. Quand ces acides sont en proportion supérieure à la normale, il s'agit toujours d'albuminuries béniques. C'est là un des principaux caractères des albuminuries que nous appelons *prégoutteuses* ou *uricémiques,* les mêmes sans doute que Robin désigne sous le nom de *phosphaturiques*.

2° *Eléments figurés*. — Je serai bref sur la recherche des éléments figurés dans le sédiment urinaire, recherche qui a perdu l'importance qu'on lui attribuait autrefois, surtout depuis que la centrifugation a montré que les urines les plus normales, ne présentant pas trace d'albumine, peuvent contenir des cylindres hyalins et des globules du sang. Ce fait enlève toute valeur à tout ce qu'on a dit de ces cylindres comme moyen de diagnostic entre les albuminuries liées à une lésion rénale et les albuminuries prétendues fonctionnelles. Cependant l'abondance et l'aspect de certains cylindres peuvent renseigner jusqu'à un certain point sur l'étendue des lésions tubulaires ou sur la nature de l'altération rénale. Ainsi les cylindres épithéliaux et hémorragiques se rencontrant en grande quantité dans une urine albumineuse indiquent un néphrite aiguë diffuse, mais on n'en peut tirer aucun argument ni pour ni contre la gravité de cette néphrite. Les cylindres hyalins n'ont aucune valeur pronostique; ils s'observent en grand nombre dans l'albuminurie par stase veineuse des affections cardiaques ou cardio-pulmonaires qui par elle-même n'a aucune gravité, et on a la plus grande peine d'ordinaire à en découvrir quelques spécimens dans l'albuminurie du rein contracté. Quant aux cylindres cireux et granuleux, larges et courts, ils sont évidemment d'un mauvais pronostic; on les trouve surtout dans

l'urine du gros rein blanc ; mais on n'a guère besoin de ce supplément de preuves pour baser son jugement en pareil cas.

La présence du sang d'une façon accidentelle dans une urine albumineuse n'offre pas une plus grande importance pronostique. Elle caractérise simplement un processus d'inflammation aiguë, primitif ou greffé sur une lésion rénale ancienne. C'est elle qui donne aux urines des néphrites aiguës leur teinte feuille morte particulière.

A ce propos toutefois, je dois remarquer que la coloration feuille morte de l'urine dans les néphrites aiguës semble d'un pronostic relativement plus sérieux que la teinte rouge rutilant, rouge franc qu'on observe dans les mêmes conditions. Peut-être cela tient-il à ce que dans le premier cas c'est le sang en nature qui passe dans l'urine tandis que dans le second, la coloration est surtout due à l'hémoglobine ou plutôt à la méthémoglobine et se trouve par suite en rapport avec une altération moins profonde des vaisseaux glomérulaires. Ce qui est certain, c'est que cette teinte rouge rutilant s'observe fréquemment dans les néphrites des maladies aiguës microbiennes, l'érysipèle, la pneumonie, la fièvre typhoïde, néphrites qui guérissent rapidement et complètement après la disparition de la maladie première, et que ces urines d'un rouge vif renferment toujours beaucoup moins d'albumine que les urines feuille-morte.

Il n'en est plus de même de la persistance à l'état chronique pendant des semaines et des mois d'une albuminurie hémorragique. En dehors de quelques cas d'oxalurie où le symptôme peut s'observer sans conséquences sérieuses, une albuminurie hémorragique chronique est toujours d'un pronostic grave. Elle se rattache, en effet, ou à une des variétés de la néphrite tuberculeuse, ou à un cancer du rein, ou enfin à une forme subaiguë du mal de Bright qui entraîne habituellement la mort en quelques mois. Mais je ne crois pas devoir insister sur ces faits qui ressortissent plus au pronostic des hématuries qu'à celui des albuminuries.

C. — CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES

Il est certain que si nous pouvions préciser dans tous les cas d'albuminurie les conditions étiologiques ou pathogéniques qui laissent filtrer l'albumine dans l'urine, nous aurions là un élément de pronostic dont ce que nous

savons de l'évolution de certaines albuminuries de cause nettement définie nous permet d'apprécier la positive valeur. Malheureusement, les causes de l'albuminurie sont si multiples et si souvent associées qu'il est bien difficile de dégager toujours dans les antécédents du sujet la véritable notion étiologique, sans compter les cas encore nombreux, où malgré une patiente investigation, toute notion de ce genre nous échappe complètement.

L'albuminurie est cependant fréquente dans une foule de conditions où elle ne se présente qu'à l'état d'épiphénomène à peu près sans importance dans l'immense majorité des cas et pour le présent et pour l'avenir. Dans d'autres cas, au contraire, la notion étiologique implique par elle-même une gravité, dont le degré toutefois reste à apprécier à l'aide d'autres considérations. Enfin dans une troisième catégorie de faits, il n'y a à retirer de l'étiologie que des présomptions dont les probabilités ne peuvent être jugées que par l'évolution ultérieure des lésions produites.

Je ne veux que signaler ici d'une manière générale et sans entrer dans les détails, l'importance pronostique de la notion de cause, puisque j'aurai à revenir, dans la seconde partie de ce travail, sur le pronostic particulier des principales variétés étiologiques de l'albuminurie.

Dans le premier groupe de faits où cette notion impose pour ainsi dire un pronostic bénin, il faut ranger les albuminuries qui tiennent à un trouble de la circulation, que le trouble circulatoire soit d'origine mécanique ou d'ordre nerveux, le plus grand nombre des albuminuries fébriles et enfin les albuminuries épisodiques qui se produisent au cours des affections locales aiguës ou chroniques.

Il y a certainement des restrictions à faire dans la bénignité de ces diverses albuminuries, et ces restrictions seront faites quand nous traiterons du pronostic propre à chacune d'elles. Mais en règle générale, ce pronostic est subordonné à la lésion extra-rénale d'où elles dérivent, et par elles-mêmes elles n'indiquent rien autre chose qu'un trouble plus ou moins passager des fonctions du rein.

L'albuminurie est la règle chez les cardiaques et les cardio-pulmonaires dès que la pression artérielle baisse et qu'il y a tendance à la stase veineuse, mais elle disparaît dès que la tonicité cardio-circulatoire est rétablie.

De même dans les maladies infectieuses fébriles, l'albu-

minurie apparaît trop facilement dans l'urine pour qu'on puisse y attacher l'importance que certains voudraient lui attribuer. Nous aurons à préciser les conditions où les lésions habituellement superficielles et passagères dont elle est l'indice peuvent devenir un sujet de préoccupation.

Dans les maladies du système nerveux, l'albuminurie peut se montrer soit d'une manière brusque, à la suite d'un traumatisme violent de l'encéphale, d'un ictus apoplectique, soit d'une façon plus insidieuse, dans les myélites aiguës ou chroniques. Dans le premier cas, elle peut avoir une certaine valeur pronostique, en faisant soupçonner une lésion de la protubérance ou une inondation ventriculaire, bien que, comme Ollivier l'a montré, elle soit plus souvent en rapport avec la violence du choc cérébral qu'avec la localisation de la lésion. Dans le second cas, elle est ordinairement associée aux troubles urinaires qui accompagnent les paraplégies, et relève moins d'une lésion rénale que de la pyélo-cystite purulente si fréquente en pareil cas.

Dans les névroses comme l'hystérie, l'épilepsie, la chorée, les maladies mentales, la maladie de Basedow, la neurasthénie, l'albuminurie passagère ou intermittente peut n'être qu'un phénomène accessoire en rapport avec un trouble nervo-circulatoire du rein, au même titre que la polyurie ou l'anurie. Mais il convient de se montrer parfois réservé dans l'interprétation des faits de ce genre et de ne pas se leurrer avec trop de facilité de cette explication banale d'un simple trouble nerveux. Quand l'albuminurie est nettement passagère, quand elle survient à la suite d'une crise hystérique ou épileptique, quand il n'existe aucune autre cause incriminable, on peut accepter l'idée d'une modification trophique légère de l'épithélium glomérulaire consécutive à quelque perturbation vaso-motrice locale. Mais il ne faut pas oublier que, pour être hystérique, neurasthénique ou épileptique, on n'est pas à l'abri des autres influences pathogéniques capables de léser le rein. Le choréique est souvent un rhumatisant et un cardiaque; l'hystérique mâle de nos hôpitaux est souvent un saturnin, et celui de la clientèle urbaine un goutteux ou un uricémique, et ces diverses conditions déterminent des albuminuries qui n'ont rien de nerveux. Il ne faut donc pas se hâter de conclure à l'origine purement nerveuse de l'albuminurie du fait seul de sa coexistence avec une névrose et le pronostic ne doit bénéficier de la considération causale qu'en

raison même de l'exactitude apportée à la précision des conditions étiologiques.

Les albuminuries épisodiques qu'on observe si fréquemment au cours des maladies chroniques ou accidentelles les plus diverses peuvent prêter à des appréciations pathogéniques intéressantes ; mais en général elles n'impliquent aucune aggravation du pronostic, ni en elles-mêmes, ni pour la maladie dont elles ne sont qu'un symptôme variable. L'albumine peut apparaître dans l'urine à l'occasion d'un simple embarras gastrique fébrile et elle peut faire défaut dans les dilatations stomacales les plus graves ; elle est fréquente dans l'ictère fébrile et manque souvent dans l'ictère chronique par rétention datant de plusieurs mois ; elle est constante dans l'étranglement interne, dans les péritonites aiguës par perforation, très commune dans la plupart des diarrhées et des entérites d'allure aiguë et un peu intenses ; elle est rare au contraire dans le cancer de l'intestin ; elle est d'une fréquence très variable dans les inflammations chroniques du foie. Dans tous ces cas on peut supposer que l'albuminurie est due soit à l'élimination de produits toxiques, organiques ou microbiens, soit à des troubles circulatoires. Et en raison de sa fréquence plus grande dans les affections à début brusque et à marche aiguë que dans les affections chroniques, nous croyons plutôt, comme condition pathogénique initiale, à l'influence neuro-vasculaire, sans nier toutefois que l'excrétion de substance anormales et toxiques ne puisse aussi avoir sa part dans la production des lésions glomérulaires. Mais en somme quelque opinion qu'en adopte, il est impossible d'attribuer dans ces cas à la présence de l'albumine dans l'urine aucune signification pronostique sérieuse.

D'autres conditions étiologiques non moins précises impriment d'emblée et par elles-mêmes à l'albuminurie un caractère de gravité constant. En première ligne il faut placer l'albuminurie apparaissant au cours d'une suppuration prolongée, d'un ostéomyélite chronique, d'un mal de Pott ; elle est presque à coup sûr l'indice d'une dégérescence amyloïde dont l'issue n'est guère modifiable. Il en est de même de l'albuminurie se montrant au cours d'une syphilis ancienne et profonde, qu'il y ait ou non des lésions suppurées ; c'est encore l'existence de l'amylose qui domine le pronostic. Enfin dans la tuberculose chronique, l'indication est encore la même ; je reviendrai dans un chapitre spécial sur

l'albuminurie des tuberculeux qui peut être due à des causes multiples ; mais au point de vue de la valeur pronostique, la fréquence de l'amylose est le fait capital.

Dans un troisième groupe de cas, la notion étiologique ne nous fournit que des données insuffisantes. Pour les albuminuries toxiques, le pronostic dépend autant du mode d'administration du poison que de la dose absorbée. A doses maxima, le sujet sucombe habituellement ; mais s'il survit, les lésions rénales diffuses dues au toxique peuvent persister sous forme de néphrite chronique, comme nous l'avons vu dans un cas d'empoisonnement par les allumettes phosphorées qui détermina une néphrite aiguë grave avec anasarque, suivie de tous les symptômes du mal de Bright atrophique avec hypertrophie du cœur. Ces cas sont rares en raison même de la rareté de la survie en pareille occurrence. L'albuminurie aiguë cantharidienne, qui suit l'application trop prolongée ou trop répétée de vésicatoires, disparaît en général assez facilement. Dans les cas où elles détermine des accidents graves ou persiste à l'état chronique, je crois qu'il faut admettre l'existence de lésions rénales antérieures dont l'acuité a été réveillée par l'action de la cantharide.

Quand le poison est absorbé à petites doses, c'est la continuité d'action de ces doses, si petites soient-elles, qui fait le danger. Dans l'albuminurie saturnine, type des albuminuries de ce genre, il faut que l'absorption du plomb soit continuée pendant de longues années pour que des conséquences graves s'observent. Aussi le pronostic se tire-t-il moins de la cause même que de la durée de l'intoxication. Il en est de même dans l'albuminurie uricémique ou goutteuse qui par tous ses caractères ressemble tant à l'albuminurie plombique. Le pronostic immédiat est bénin pendant longtemps à cause de la lenteur et de la limitation du processus rénal ; mais le pronostic éloigné reste toujours sombre, parce que le rein goutteux atrophié apparaît comme le terme toujours possible d'une albuminurie uricémique persistante. J'aurai à revenir plus longuement sur ces deux variétés d'albuminurie.

L'alcool par lui-même ne provoque pas directement le passage de l'albumine dans l'urine et le gros rein *en dos de truie* des ivrognes ne s'accompagne pas habituellement d'albuminurie. Mais ce que nous appelons aujourd'hui l'alcoolisme n'en est pas moins une condition aggravante chez un albuminurique, soit que l'action stéatosante de l'alcool

s'exerce sur les épithéliums rénaux ou sur la fibre cardiaque, soit que la toxicité des produits associés à l'alcool modifie d'une manière générale le degré de vitalité et de résistance de l'organisme.

Le diabète et la grossesse sont encore des conditions étiologiques dont l'importance est de première ordre dans le pronostic de l'albuminurie. Mais en raison même de cette importance et de l'impossibilité de baser sur l'existence seule de ces conditions un pronostic univoque, les considérations auxquelles elles prêtent seront mieux placées dans la seconde partie de ce travail.

D. — Conditions individuelles du sujet atteint.

L'âge, le sexe, la constitution, les antécédents héréditaires, sont autant d'éléments à considérer dans le pronostic d'une albuminurie. L'âge et l'hérédité sont les seuls auxquels nous nous attacherons, ce qui a trait au sexe se rapportant surtout à l'albuminurie gravidique, et ce qui a trait aux constitutions s'appliquant plus particulièrement aux albuminuries des jeunes gens ou à l'albuminurie pré-goutteuse.

1° *L'âge.* — Nous tenons l'âge pour un facteur pronostique d'une grande valeur, mais pour des raisons qu'il importe de préciser. Abstraction faite du mal de Bright qui peut se produire à toutes les époques de la vie, il est certain qu'une albuminurie constatée chez un sujet qui a passé 50 ans doit inspirer plus de craintes qu'une albuminurie observée dans l'adolescence ou la jeunesse. Mais ce n'est pas parce que ces albuminuries présentent dans leur nature ou leur cause intime des différences essentielles, c'est uniquement pour la même raison qui nous fait déclarer plus grave l'asthme de l'âge mûr par exemple que l'asthme infantile ou juvénile. Cliniquement, il existe des albuminuries séniles qui possèdent tous les caractères des albuminuries dites juvéniles, et d'autre part, l'albuminurie des gens âgés peut être tolérée pendant longtemps avec un équilibre de la santé relativement satisfaisant, aussi satisfaisant, toutes proportions gardées, que celui des jeunes gens albuminuriques, tant que des lésions cardiaques, artérielles ou pulmonaires ne viennent pas s'ajouter à la lésion rénale. En d'autres termes, ce qui fait la gravité réelle du pronostic, c'est dans bien des cas

moins l'existence même de l'albuminurie et de l'altération rénale dont elle est l'indice, que l'ensemble des conditions qui constituent la sénilité et aggravent toutes les maladies des vieillards.

La fréquence extrême de l'albuminurie sénile, fréquence qui va en croissant avec l'âge, conduit nécessairement à une atténuation de la valeur pronostique du symptôme. Nous avons montré, par une série d'analyses portant sur un total de 238 sujets âgés de plus de 60 ans, qu'en dessus de cet âge l'albuminurie s'observe dans la proportion de 60 à 66 %; Grainger-Stewart a trouvé 62 %. En décomposant notre total, les chiffres pour chaque décade au-dessus de 60 ans donnent la progression suivante : de 60 à 70 ans, 48 % ; de 70 à 80 ans, 60 %; de 80 à 90 ans, 74 %.

Comme aucun de ces vieillards ne présentait les signes d'une maladie de Bright et comme il en est de même dans la grande majorité des albuminuries séniles, les partisans de l'albuminurie physiologique ou fonctionnelle des jeunes gens devraient donc en bonne logique admettre aussi une albuminurie sénile fonctionnelle. Ils se gardent bien de le faire parce que la réponse est trop facile et que l'autopsie fournit ici une réfutation immédiate et péremptoire.

Sur 56 de ces vieillards morts d'affections diverses sans avoir présenté d'autre symptôme rénal que de l'albumine dans l'urine, 44 offraient des lésions grossières, visibles à l'œil nu, dont la plus ordinaire est l'atrophie rénale lisse ou granuleuse. 12 fois seulement il n'y avait d'autres lésions macroscopiques que de la congestion ; dans ces derniers faits il s'agissait presque toujours de sujets ayant succombé en quelques jours à une apoplexie cérébrale, et il est probable que l'albuminurie était un phénomène ultime dû au choc cérébral et à la paralysie vaso-motrice consécutive.

Si donc on peut vivre jusqu'à 70 et 80 ans avec une albuminurie liée à des lésions aussi nettement appréciables, force est bien de conclure que la constatation de l'albumine chez un vieillard n'entraîne pas par elle-même un pronostic absolu et immédiat plus grave qu'à un autre âge. Ce pronostic, cependant, nous le faisons et avec raison plus sérieux que chez un adulte ou un jeune homme :

1° Parce que les autopsies nous montrent que le symptôme est d'ordinaire, dans la vieillesse, en rapport avec une atrophie avancée de l'organe ;

2° Parce que nous savons que, passé 50 ans, une lésion chronique du rein n'a aucune tendance à la rétrocession ;

3° Parce que chez un homme âgé, atteint d'une lésion organique quelconque, la rupture de l'équilibre fonctionnel entre l'organe lésé et l'organisme est plus facile que dans le jeune âge et que les causes de rupture de cet équilibre sont plus nombreuses en même temps que plus actives.

Il n'y a donc pas contradiction entre les deux pronostics en apparence opposés que nous portons : pronostic du symptôme relativement bénin, pronostic grave de la lésion ; pas plus qu'il n'y a contradiction entre les deux pronostics que comporte l'albuminurie des jeunes gens, pronostic immédiat bon ; pronostic éloigné toujours réservé.

Chez les jeunes gens, en effet, la tendance créée par la description de diverses variétés d'albuminurie dite fonctionnelle est d'enlever au symptôme toute importance pronostique sérieuse. Je dois dire cependant que, bien que ce soit là l'idée qui se dégage de tout ce qu'on a écrit sur l'albuminurie des jeunes gens, nulle part cette idée n'est formulée avec une précision absolue. Théoriquement les auteurs qui admettent le caractère fonctionnel de ces albuminuries professent qu'elles n'ont aucune gravité ni dans le présent, ni dans l'avenir ; mais cette affirmation est entourée par la plupart de tant de circonlocutions, de restrictions et de réserves qu'on se demande, toutes déductions faites, à quel cas elle peut bien s'appliquer.

Je ne conteste pas que chez un adolescent, la constatation d'une albuminurie peu ou moyennement abondante ne soit, en général, d'un pronostic immédiat bénin. J'estime même que c'est le jeune âge du sujet qui autorise ce pronostic, et cela pour deux raisons principales : parce qu'une lésion organique est mieux tolérée dans la première partie de la vie que dans la seconde, et, en deuxième lieu, parce que la tendance à la guérison d'une lésion inflammatoire est d'autant plus prononcée que l'âge est moins avancé.

Mais je ne crois pas que la seule considération de l'âge permette de dire ni que l'albuminurie ne se rattache à aucune altération rénale, ni qu'elle n'implique aucune suite sérieuse dans l'avenir, ni que le trouble fonctionnel ou la lésion n'aboutira pas à un mal de Bright.

Si donc l'âge modifie en bien le pronostic de l'albuminurie des adolescents, c'est dans le même sens qu'il modifie

en mal le pronostic de l'albuminurie sénile ; c'est que les chances de guérison ou de compensation de la lésion sont plus grandes dans le premier cas que dans le second. Quant au pronostic ultérieur et final de cette lésion, c'est sur d'autres considérations qu'il faut le fonder.

2° *L'hérédité.* — Le rôle de l'hérédité dans l'évolution de l'albuminurie est mal connu. Et cela se comprend, étant donnée la difficulté que nous avons à dégager l'influence héréditaire de la multiplicité des causes capables de léser les reins. En présence d'une albuminurie constatée chez le descendant d'un goutteux albuminurique, par exemple, quelle part faire à l'hérédité goutteuse, et quelle part à l'hérédité rénale ? L'hérédité brightique directe n'est pas contestable, cependant. Sans parler des cas que nous avons cités, M. Lecorché et moi, dans notre *Traité de l'albuminurie*, un exemple des plus remarquables a été rapporté par Dickinson en 1889, à la Société pathologique de Londres. L'histoire de la transmission héréditaire de l'albuminurie ne porte pas sur moins de quatre générations. La première génération est représentée par un frère et quatre sœurs. Le frère meurt subitement à 34 ans, à la suite d'une longue maladie des reins. Deux des sœurs succombent à à l'âge de 48 et de 49 ans, après avoir été albuminuriques pendant plusieurs années. Le frère laisse six enfants, deux garçons et quatre filles. Sur ces six enfants, quatre deviennent albuminuriques ; un des garçons meurt à 26 ans, ayant eu de l'albumine dans l'urine depuis l'âge de 12 ans ; l'aînée des filles meurt à 39 ans, ayant été albuminurique depuis l'âge de 16 ans ; une seconde fille meurt d'albuminurie compliquée de glycosurie ; une troisième vit encore, albuminurique. La transmission de l'albuminurie à la troisième génération se fait par les enfants de deux des filles. Sur cinq enfants de l'une, un est albuminurique. Sur les six enfants de l'autre, un seul, un garçon, a échappé à la maladie familiale. Enfin la quatrième génération est représentée par l'enfant de l'aîné de ces six enfants, lequel est albuminurique depuis sa naissance.

Ce fait n'est pas seulement remarquable par la longue durée de l'observation portant sur quatre générations. Il montre encore deux choses : 1° que l'albuminurie héréditaire n'aboutit que très lentement aux accidents ultimes du mal

de Bright, puisqu'elle a persisté dans un cas pendant 23 ans ; 2° qu'elle apparaît de très bonne heure, dans l'enfance ou l'adolescence, à l'âge de 12 ans et de 16 ans chez deux des sujets, et même dès la naissance, comme chez le dernier enfant.

C'est là le double enseignement pronostique qu'il me paraît bon de retenir de cette notion de l'hérédité. Je suis convaincu que si l'on pratiquait systématiquement l'examen de l'urine chez les enfants nés de parents brightiques, les faits de ce genre apparaîtraient d'une fréquence beaucoup plus grande. Un grand nombre des albuminuries dites fonctionnelles, constatées par hasard au moment de l'adolescence, survenant à certaines heures d'une manière intermittente, ne reconnaissent pas d'autres causes, à mon avis, que l'hérédité. J'ai publié deux observations de ce genre avec mon maître, M. Lecorché : l'une chez un frère et une sœur, le frère ayant eu, à plusieurs reprires, de l'albuminurie passagère, précédant d'un an une attaque de goutte au gros orteil, la sœur présentant depuis trois ans de l'albuminurie minima intermittente ; l'autre, chez deux sœurs atteintes toutes deux d'albuminurie intermittente, et dont le père était mort du mal de Bright, la grand-mère maternelle et la grand-mère paternelle ayant été aussi albuminuriques. Heubner a rapporté aussi l'histoire de trois sœurs atteintes d'albuminurie cyclique sans avoir jamais eu aucune maladie aiguë antérieure, mais dont l'oncle était mort brightique.

L'hérédité ne change pas le pronostic immédiat de ces albuminuries juvéniles, qui restent aussi bénignes que dans les cas où l'hérédité n'est pas en cause ; mais, plus que pour ces dernières, l'avenir doit être sérieusement réservé, et l'on a tout lieu de craindre que ces traces intermittentes d'albumine ne soient le premier indice de la lésion rénale héréditaire qui, à la longue, après 20, 30 ans et peut-être plus, aboutira à l'atrophie brightique et au petit rein granuleux.

E. — Phénomènes associés ou connexes en rapport avec l'albuminurie

L'association d'une hydropisie plus ou moins marquée et des accidents urémiques à une albuminurie chronique constitue le syndrome auquel convient, à proprement parler, la dénomination de mal de Bright. Cet ensemble de symptômes

peut être, de son côté, associé ou non à une hypertrophie du cœur et à l'induration des artères. Il peut aussi apparaître d'une manière aiguë, constituant ce qu'on a appelé par analogie le mal de Bright aigu. Dans toutes ces conditions, la coexistence de ces phénomènes modifie tout de suite et sans discussion le pronostic de l'albuminurie dans le sens le plus défavorable. Ils représentent donc, en réalité, les éléments fondamentaux de ce pronostic ; quand ils existent au complet, pas de doute sur la gravité de l'albuminurie ; quand ils font totalement défaut, pas de doute non plus sur sa bénignité. Mais entre les deux termes extrêmes, bien des combinaisons intermédiaires sont possibles ; ces symptômes capitaux peuvent exister isolément ; ils peuvent être plus ou moins atténués ; ils peuvent enfin être simulés par des phénomènes analogues, mais d'une pathogénie et, par suite, d'une valeur toute différente.

Il est donc bon de les reprendre en détail pour préciser dans quelles conditions leur importance pronostique reste entière. En somme, les phénomènes connexes ou associés sur lesquels peut s'appuyer le pronostic sont à répartir en trois groupes principaux : les phénomènes d'ordre circulatoire ; les phénomènes d'ordre nerveux et les phénomènes d'ordre général ou trophique.

1° *Phénomènes d'ordre circulatoire.* — L'hypertrophie du cœur et l'induration des artères ont une valeur absolue chez un sujet jeune ou adulte présentant de l'albumine dans les urines d'une façon continue ou intermittente. Ces signes indiquent une atrophie rénale avancée, et le pronostic découle du diagnostic. Comme corollaire, on peut en déduire que dans les mêmes conditions, c'est-à-dire chez un sujet ne présentant d'autres troubles de la santé que le passage d'une certaine quantité d'albumine dans l'urine, l'absence d'hypertrophie cardiaque et d'artério-sclérose comporte un pronostic relativement bon, en ce sens qu'on doit supposer en pareil cas une lésion rénale très limitée ou très superficielle.

Mais ces règles ne sont vraies que dans les termes où nous les formulons ; car si l'artério-sclérose est toujours d'un mauvais pronostic, il est des cas où l'hypertrophie du cœur doit être regardée comme un phénomène plutôt favorable, et l'absence d'hypertrophie comme un symptôme fâcheux.

L'hypertrophie du cœur indique toujours une lésion grave du rein, mais les conséquences de cette lésion se trouvent précisément atténuées par le développement de cette hypertrophie. Ce qui assure l'équilibre fonctionnel d'un brightique, c'est l'augmentation de la pression artérielle, et cette pression est maintenue par le cœur gauche hypertrophié. Tant que l'hypertrophie se tient dans de justes limites, on doit donc en faire un signe favorable, car elle s'oppose aux effets nuisibles de l'insuffisance rénale ; c'est ce qu'on observe dans les périodes de rémission ou de compensation du mal de Bright. Le pronostic ne redevient mauvais que lorsque l'hypertrophie dépasse la mesure, avec ces cœurs énormes à battements violents et sourds, soulevant la paroi thoracique sur une large étendue, ou quand avec une hypertrophie moyenne les signes de l'asthénie cardiaque apparaissent avec le bruit de galop, l'arythmie et la menace d'une dilatation imminente.

D'autre part, l'absence d'hypertrophie cardiaque est de mauvais augure, quand elle coïncide avec une albuminurie abondante, car elle indique l'une ou l'autre des deux alternatives suivantes, également déplorables : ou des lésions trop étendues ne donnant pas au cœur le temps de se défendre, comme les néphrites diffuses subaiguës à gros rein mou bigarré, ou une cachexie générale rapide, ne permettant pas à l'organisme de fournir les matériaux nécessaires à un travail d'hypertrophie musculaire, comme dans le gros rein blanc de la dégénérescence amyloïde.

Dans ces cas du reste, l'œdème et l'anasarque ne tardent pas à venir confirmer et aggraver le pronostic. Quelque idée qu'on se fasse de sa pathogénie, l'hydropisie est toujours en effet d'un pronostic sérieux. Elle est l'indice d'une néphrite aiguë ou chronique assez étendue pour porter atteinte à l'équilibre de la circulation générale, et si elle ne mesure pas directement la gravité de cette néphrite, elle mesure au moins pour une grande part le degré de résistance du système cardio-vasculaire. Certains cas d'atrophie rénale évoluent il est vrai pendant longtemps sans provoquer d'hydropisie ; mais il est rare, à moins que l'évolution ne soit arrêtée par quelque complication mortelle, que la maladie arrive à son terme naturel sans que l'œdème se montre à un degré plus ou moins marqué. En tout cas, l'absence d'œdème dans ces quelques cas exceptionnels

n'enlève rien à la valeur pronostique du symptôme quand il existe.

2° *Phénomènes d'ordre nerveux.* — Je ne parlerai pas des grands symptômes, coma, convulsions, délire, dyspnée asthmatiforme, dont il suffit d'indiquer la gravité. Mais il est une foule de troubles nerveux, qui, pour se rattacher parfois à l'urémie, dont ils sont alors les prodromes — signes d'urémie atténuée ou de petite urémie par opposition avec la grande urémie — peuvent aussi s'associer à l'albuminurie dans des conditions de pronostic toutes différentes.

La céphalée, les troubles visuels ou auditifs, les troubles de la sensibilité périphérique, hyperesthésies, myalgies, névralgies, etc., constatés chez un sujet atteint d'albuminurie brightique avérée, gardent toute leur valeur prémonitoire et doivent faire craindre l'imminence de manifestations urémiques plus redoutables. Mais il ne s'en suit pas que la simple coexistence de ces symptômes avec une albuminurie doive faire diagnostiquer une lésion rénale grave.

L'hystérie, la neurasthénie, le nervosisme peuvent déterminer toutes ces manifestations névralgiques, musculaires, vaso-motrices, aussi fréquemment et bien plus facilement que l'urémie. Or, l'hystérie, la neurasthénie, le nervosisme ne sont pas plus rares chez les sujets albuminuriques que chez les autres. Ces divers états nerveux s'observent même avec une telle régularité chez les jeunes gens atteints d'une des variétés de l'albuminurie intermittente, que beaucoup d'auteurs n'hésitent pas à faire de l'albuminurie même dans ces cas un simple phénomène nerveux.

La céphalée des adolescents n'en est pas moins la céphalée des adolescents qu'elle coexiste ou non avec l'albuminurie ; un albuminurique névropathe a le droit d'avoir des crampes dans les mollets, des fourmillements dans les doigts ou des crises de syncope locale dans les extrémités, sans être considéré pour cela comme atteint d'une néphrite avec insuffisance rénale et menacé de toutes les conséquences d'un pareil diagnostic ; et c'est abuser du droit de déduction que de conclure, parce que les secousses musculaires sont un des symptômes prémonitoires de l'urémie, que tout albuminurique qui a des secousses dans les membres est sous le coup d'une urémie plus ou moins rapprochée.

Dans de pareilles conditions, c'est-à-dire chez un sujet jeune, ces symptômes nerveux coexistant avec une albuminurie plus ou moins régulièrement intermittente ou rémittente ont au contraire une signification favorable. Ils doivent faire rechercher les autres stigmates de l'hystérie ou de la neurasthénie qu'on retrouve habituellement. En tout cas, ils sont en rapport simplement avec un état de nervosisme très commun chez les jeunes gens de famille arthritique et ils complètent l'ensemble symptomatique lié à l'albuminurie uricémique ou prégoutteuse, qui comporte toujours, quelle que soit l'hypothèse pathogénique qu'on adopte, un pronostic immédiat bénin.

D'autre part, chez les sujets plus âgés, la goutte, l'artério-sclérose, le diabète, l'alcoolisme provoquent par eux-mêmes les mêmes troubles nerveux périphériques, que les urines contiennent ou non de l'albumine. Quand il y a albuminurie, faire abstraction des autres facteurs concomitants, et attribuer uniquement ces phénomènes à une lésion rénale profonde pour en faire des signes d'urémie commençante, c'est commettre une double erreur diagnostique et pronostique, dont les conséquences thérapeutiques ont souvent les plus fâcheux effets sur l'état général du malade.

Les nombreux troubles nerveux, sensoriels ou sensitifs, qu'accusent si souvent les albuminuriques, céphalalgie, vertiges, bourdonnements d'oreilles, crampes musculaires, démangeaisons, hyperesthésies cutanées, syncope locale des extrémités, etc., etc., n'ont donc de valeur pronostique que lorsqu'ils se constatent chez un sujet atteint d'une albuminurie chronique que d'autres caractères autorisent à rattacher à une lésion diffuse et profonde du rein ; ils constituent alors les signes d'une urémie atténuée. Mais en dehors de ces conditions précises, leur association avec l'albuminurie n'aggrave en aucune façon le pronostic de cette albuminurie. Ils ne sont le plus souvent que les manifestations variées d'un état nerveux, hystérique ou neurasthénique, associé parfois lui-même à la goutte, au rhumatisme, à l'alcoolisme, à l'artério-sclérose, etc.

3° *Etat général.* — L'anémie et l'asthénie circulatoire et nerveuse, sont les deux phénomènes d'ordre général qui, par leur association avec l'albuminurie, sont susceptibles d'en modifier dans un sens plus ou moins fâcheux, la valeur

pronostique. L'asthénie circulatoire est mesurée par les variations de l'œdème sous-cutané, je n'y reviendrai pas. L'asthénie nerveuse se traduit par les symptômes habituels de la maladie de Beard, parmi lesquels domine un état d'affaissement et d'alanguissement général avec apathie physique et intellectuelle, impuissance au travail, fatigue rapide, etc. L'anémie a pour caractéristique symptomatique cette pâleur de la face et des téguments si spéciale aux albuminuriques, et pour cause, l'hypoglobulie et la diminution de l'hémoglobine, jointes à d'autres modifications de la crase sanguine, sur lesquelles je n'ai pas à insister ici.

L'anémie et l'asthénie marchent communément de pair, bien que non nécessairement ; en tout cas, ni l'une ni l'autre ne sont directement proportionnelles à la gravité de l'albuminurie, et bien qu'à mon avis elles soient toujours symptomatiques de la lésion rénale et provoquées par cette lésion, elles ne sauraient servir à elles seules à en juger l'importance.

Sans doute, la pâleur bouffie des téguments dans une albuminurie de longue durée a une mauvaise signification pronostique. De même, une teinte terreuse de la face avec amaigrissement, perte des forces, œdème vespéral des extrémités, constaté chez un albuminurique dont le cœur est gros et les artères dures, indique d'une façon certaine un état général défectueux, avant-coureur d'accidents cardiaques ou urémiques redoutables.

Mais si l'évolution même de la maladie peut aboutir à cette cachexie anémique, il ne faut pas oublier ce que nous avons déjà signalé à propos des variations de l'urée, c'est que les mêmes effets peuvent être la conséquence d'un traitement mal dirigé, d'une alimentation vicieuse et surtout d'un régime lacté trop exclusif et trop prolongé. Le pronostic s'est aggravé non du fait de la lésion mais par la faute du médecin. Il suffit de corriger l'erreur diététique pour modifier à la fois et l'aspect inquiétant du malade et l'apparente gravité de la maladie.

De même il n'est pas rare, vers 40 ou 50 ans, chez des individus surmenés, sous l'influence de préoccupations, de soucis, de chagrins, de ce que les Anglais nomment l'*anxiété mentale,* de voir se produire un ensemble symptomatique dans lequel l'anémie, la faiblesse générale, l'asthénie nerveuse s'associent à la présence d'une certaine quantité d'al-

bumine dans l'urine. Il ne faut pas se hâter de tout subordonner à l'albuminurie et de voir dans le mauvais état général du sujet la preuve d'une lésion ancienne du rein arrivée à la période de cachexie. La lésion est d'ordinaire récente et minime, très susceptible de guérison avec l'amendement des phénomènes généraux. Elle peut aussi il est vrai persister et constituer la première étape d'un mal de Bright éloigné, mais c'est sur d'autres caractères que doit se faire la prévision de cette évolution future, les conditions spéciales d'anémie et d'asthénie où s'est produite l'albuminurie autorisant plutôt, au moins pour le présent, un pronostic favorable.

C'est surtout au moment de la puberté et de l'adolescence que l'anémie, l'asthénie et l'albuminurie se montrent associées d'une manière assez fréquente et assez particulière pour qu'on ait voulu de cet ensemble faire une espèce morbide à part, et certains même rattacher l'albuminurie à la chlorose. L'albuminurie est exceptionnelle dans la chlorose vraie; il ne s'agit pas de chlorose mais de pseudo-chlorose; l'anémie est symptomatique de l'albuminurie, et non l'albuminurie de l'anémie. Il n'est pas plus juste de dire que l'albuminurie est due à l'anémie qu'il ne serait exact de faire de la pseudo-chlorose des tuberculeux, si fréquente au même âge, la cause de la tuberculose. L'albuminurie est en rapport avec une lésion rénale légère, due elle-même à des causes variables; si l'anémie et les troubles nerveux prédominent à ce point qu'ils semblent constituer les éléments principaux de l'affection, c'est qu'au moment de la croissance, la moindre lésion organique, quel qu'en soit le siège, a tout de suite pour conséquences des troubles nerveux et dyscrasiques hors de proportion avec la lésion initiale.

Nous pouvons donc répéter pour l'anémie ce que nous avons dit pour les troubles névropathiques qui accompagnent l'albuminurie juvénile. Légère ou très prononcée, elle n'est pas l'indice de la gravité de l'atteinte portée directement à l'organisme par la lésion rénale; elle est plutôt en rapport avec la susceptibilité naturelle des fonctions hématopoiétiques au moment du développement de l'individu; et dans la grande majorité des cas, l'association de l'albuminurie à l'anémie à cette époque de la vie comporte un pronostic bénin dans la mesure que nous avons indiquée.

Il faut faire exception pour cette variété d'albuminurie que Lancereaux a rattachée à une étroitesse congénitale des

artères et qu'il décrit sous le nom de néphrite par aplasie artérielle. Mais dans ces cas l'anémie et l'albuminurie coïncident avec une polyurie et une hypertrophie du cœur qui ne permettent pas de douter de l'existence d'une atrophie rénale. Et dans ces cas le pronostic ne diffère pas de celui du petit rein contracté quelle qu'en soit la cause.

II. — Pronostic des diverses variétés d'albuminuries.

Nous venons d'analyser les principales données sur lesquelles le médecin doit s'appuyer pour établir le pronostic d'une albuminurie. Il nous reste à en faire l'application aux divers états morbides où ce symptôme constitue un des traits plus ou moins importants du tableau morbide. Nous laisserons de côté les cas où ce trait est si peu marqué que l'albuminurie reste à l'état de phénomène passager, sans signification ni dans le présent, ni dans l'avenir, et il me semble inutile de revenir sur ce que j'ai dit plus haut de ces albuminuries épisodiques. Nous n'envisagerons que les cas, — et ils sont encore assez nombreux — où la présence de l'albumine dans l'urine engage l'avenir du sujet et pose la question d'une lésion rénale persistante susceptible ou non de guérison.

Beaucoup des données étudiées dans la première partie de ce travail, même prises isolément, permettent de juger la valeur pronostique immédiate du symptôme; mais il n'est pas trop de l'ensemble de ces données pour essayer de prévoir l'évolution future de la maladie. Le pronostic immédiat n'entraîne pas nécessairement le pronostic éloigné. Une albuminurie peut être inquiétante dans le présent, comme l'albuminurie scarlatineuse aiguë par exemple, et guérir absolument, en dépit de sa gravité immédiate, sans conséquences pour l'avenir. Au contraire, une albuminurie immédiatement bénigne, comme l'albuminurie goutteuse ou saturnine, laissera des craintes persistantes au point de vue de son évolution ultérieure vers l'atrophie rénale.

Ce qui domine en effet le pronostic de toute albuminurie c'est la crainte du mal de Bright. Dans quelle mesure une albuminurie est-elle curable absolument ? Dans quelle mesure aboutit-elle à une lésion irrémédiable ? S'il est des cas où nous pouvons affirmer presque à coup sûr la guérison,

d'autres où nous pouvons non moins sûrement prévoir une évolution et une terminaison fatales, le nombre est bien plus grand encore des albuminuries qui nous laissent hésitants sur leurs conséquences et pour lesquelles nous ne pouvons que réserver notre opinion.

Pour fournir une réponse précise et poser d'une manière absolue les règles du pronostic, il faudrait d'abord résoudre les deux questions suivantes :

1° Pendant combien de temps l'albuminurie peut-elle coexister chez un sujet avec les apparences de la bonne santé, sans déterminer de troubles morbides sérieux?

2° Sur 100 albuminuriques, combien finissent par aboutir à un mal de Bright confirmé?

Il n'est pas probable qu'on puisse de longtemps encore répondre à ces deux questions. Nous savons, il est vrai, que la fréquence de l'albuminurie est hors de proportion avec la mortalité attribuable au mal de Bright. Si sur 100 adultes en apparence bien portants, 25 présentent de l'albumine dans l'urine, si sur 100 malades pris au hasard dans une salle d'hôpital la proportion des albuminuriques s'élève à 52 (1), il est bien certain, sans autre enquête, que le mal de Bright n'occupe pas sur les tables de mortalité un rang aussi élevé et qu'on ne saurait lui attribuer la moitié ou le quart des décès de l'espèce humaine.

Mais d'autre part, les tables mortuaires à cet égard ne peuvent inspirer la moindre confiance et le chiffre de 1 p. 100 décès donné par les statistiques anglaises comme taux de la mortalité par mal de Bright, est évidemment fort au-dessous de la réalité. Trop de néphrites atrophiques évoluent d'une manière latente et restent méconnues jusqu'à l'autopsie. Et pour combien de brightiques avérés la mort n'est-elle pas rapportée dans les statistiques à une complication cardiaque, pulmonaire ou cérébrale? Nous avons montré que sur 73 autopsies de vieillards morts sans avoir présenté de symptômes directement imputables à une maladie rénale, 50 fois les reins montraient des lésions diffuses, profondes, de date ancienne, soit à peu près une proportion de 70 p. 100. Si ces vieillards n'étaient pas cliniquement des

(1) Ce chiffre nous est fourni par l'examen des urines de 350 malades, sur lesquels 184 étaient albuminuriques à des degrés divers. Sur ces 184 albuminuriques, 4 seulement présentaient des symptômes en rapport avec leur albuminurie.

brightiques, il est cependant difficile de ne pas attribuer à ces lésions profondes du rein une certaine part dans les accidents qui ont amené la mort.

Un médecin d'une des grandes compagnies américaines d'assurances sur la vie a essayé d'établir le rapport de fréquence du mal de Bright à l'albuminurie. Il arrive à cette conclusion que la mort par maladie de Bright ne se produit pas dans plus de 17 p. 100 des cas classés sous la rubrique « albuminurie ». Le nombre des sujets examinés dont l'urine contenait de l'albumine, et qui par ce motif ont été refusés, s'élève de 1877 à 1880 à 137. Sur ce total 57 ont succombé dans l'espace de 13 à 14 ans ; 11.6 p. 100 des décès sont attribués au mal de Bright ; 5.84 p. 100 à une affection cardiaque. En rapportant tous ces derniers au mal de Bright, on arrive seulement au chiffre de 16.90 p. 100. Mais une pareille statistique est loin d'être décisive, car il faudrait savoir dans quelle proportion les 83 p. 100 des sujets dont la mort a été attribuée à des causes autres que le mal de Bright, se trouvaient réellement indemnes de toute lésion et de tout symptôme brightiques.

Il ne faut donc pas espérer que la question puisse être résolue de sitôt par des chiffres. Il faut nous borner pour le moment à catégoriser les albuminuries et à enregistrer pour chaque catégorie les probabilités qui atténuent ou aggravent le pronostic suivant le cas. Nous verrons ainsi que toutes les albuminuries, certaines avec plus de fréquence que d'autres, peuvent être le point de départ d'une maladie de Bright, et que, si cette possibilité n'est pas une nécessité, nous ne pouvons presque jamais affirmer avec certitude qu'elle ne se réalisera pas.

Les catégories que nous établissons sont basées sur l'étiologie, mais nous sommes obligé de mettre à part différentes variétés d'albuminuries qui, bien que rentrant dans ces groupes étiologiques, méritent d'être envisagées plus spécialement à certains moments de leur évolution.

I. — ALBUMINURIES FÉBRILES

Je ne discuterai ni la fréquence ni la pathogénie des albuminuries fébriles. L'albuminurie est constante dans les maladies fébriles, pourvu qu'on se donne la peine de la rechercher systématiquement et non comme on le fait habi-

tuellement une ou deux fois par hasard au moment de l'entrée du malade à l'hôpital. Elle n'est pas due à l'élimination des microbes par le rein, comme on avait cru pouvoir l'avancer dans la première ferveur des recherches bactériologiques. L'albuminurie traduit simplement la perturbation apportée à l'innervation vaso-motrice du rein par la toxine que secrète l'agent pathogène, au même titre que la céphalalgie, l'insomnie, l'épistaxis, etc., traduisent le trouble causé par la même toxine au fonctionnement des divers organes.

La banalité du symptôme lui enlève dès lors toute valeur pronostique pour la marche ou la terminaison de la maladie originelle. La quantité d'albumine ne dépasse pas en général 1 p. 1000 ; mais qu'elle soit plus ou moins abondante, que l'albumine soit à l'état de traces ou que la proportion atteigne 2 à 4 grammes par litre, on n'en peut déduire aucune conséquence certaine. Sans doute, d'une manière générale, la quantité d'albumine est plus forte dans les cas graves ; mais il ne s'ensuit nullement ni que l'albuminurie soit la cause de la gravité de la maladie, ni que la mort soit plus fréquente dans les cas où l'albuminurie est intense. Cela est aussi vrai pour la pneumonie que pour la fièvre typhoïde, pour la diphtérie que pour l'érysipèle. Nous avons vu guérir des pneumoniques et des typhiques avec des albuminuries de 2 et 3 grammes, nous en avons vu mourir avec des traces d'albumine dans l'urine. Ce qui importe au pronostic des maladies fébriles dans le trouble des fonctions urinaires, ce n'est pas la quantité d'albumine, c'est la proportion d'eau sécrétée.

La constitution de l'albuminurie n'offre pas beaucoup plus d'intérêt. Que l'albumine soit surtout formée de globuline, c'est ce qui semble résulter des recherches faites sur ce point, et encore en raison de l'acidité extrême des urines fébriles convient-il d'être très réservé sur les résultats obtenus ; mais j'ai dit que la valeur de la globulinurie n'est pas fixée. L'hémialbumose et la peptone sont souvent mélangées à l'albumine du sérum ; ce mélange explique certaines réactions ou certains caractères physiques attribués à l'albumine des urines fébriles, mais il ne comporte aucune signification précise. Faut-il attribuer plus d'importance à la coloration sanguinolente, due à une certaine quantité de sang ou d'hémoglobine dans l'urine ? On comprend l'inquiétude que peut

inspirer au premier abord l'émission d'une urine sanguinolente dans une affection fébrile. Mais en réalité, en dehors des cas où il s'agit des formes hémorragiques des fièvres, et l'hématurie disparaît alors dans l'ensemble des phénomènes graves qui caractérisent ces formes cliniques, le pronostic de la maladie causale ne nous a pas paru aggravé par la coexistence d'une albuminurie hémorragique ou hémoglobinurique ; du moins dans les cas de pneumonie, de fièvre typhoïde, d'érysipèle où nous avons observé cette complication, la guérison de l'affection primitive n'a pas été entravée.

Je ne veux pas dire cependant que la quantité d'albumine et la présence du sang dans l'urine soient des symptômes absolument indifférents au pronostic ; mais c'est le pronostic ultérieur de la lésion rénale qu'ils peuvent modifier et non le pronostic direct de la maladie infectieuse. Une albuminurie abondante ou une albuminurie hémorragique indique en pareil cas une altération plus étendue ou plus sérieuse du rein que des traces minimes ou intermittentes d'albumine. On doit craindre par suite que cette altération n'ait plus de peine à s'amender et à disparaître et ne tarde, la fièvre tombée, à persister plus ou moins longtemps, exposant le malade, dès la convalescence ou plus tard, à une poussée nouvelle d'inflammation rénale. Ceci au reste n'a rien d'absolu, et il n'est pas rare, surtout dans la scarlatine, de voir des malades n'ayant eu pendant la période fébrile, qu'une albuminurie insignifiante, présenter dans la convalescence les accidents d'une néphrite diffuse aiguë. On ne peut donc absolument prévoir d'après le taux de l'albuminurie initiale les chances de l'albuminurie secondaire post-fébrile, bien qu'on doive la redouter davantage et agir en conséquence dans les cas d'albuminurie abondante ou hémorragique.

Quoi qu'il en soit, la règle est que l'albuminurie fébrile précoce disparaisse complètement avec la fièvre. Mais elle peut aussi : 1° persister sans s'aggraver sous une forme continue ou intermittente ; 2° persister en s'aggravant, ou 3° reparaître sous la forme d'un mal de Bright aigu avec toutes ses conséquences.

Il n'est pas démontré que cette persistance ou ces aggravations soient sous la dépendance directe de l'affection fébrile causale. Pour ma part, je crois plutôt, pour expliquer

ces albuminuries secondaires à l'intervention d'une cause nouvelle, vice de régime dans la convalescence, refroidissement, infection surajoutée, existence antérieure d'une lésion rénale latente. C'est souvent à l'occasion d'une affection aiguë parfois sans importance qu'on découvre chez des jeunes gens, descendants de goutteux ou d'albuminuriques, ces variétés d'albuminuries intermittentes que nous rattachons aux premières phases du rein goutteux ou de l'atrophie rénale héréditaire. Je citerai le fait suivant comme un double exemple de l'influence d'une lésion antérieure et d'une alimentation défectueuse. Un homme de 44 ans, est pris d'une pneumonie qui évolue régulièrement et se termine par une défervescence brusque. Dès les premiers jours on constate une albuminurie abondante qui persiste après la chute de la fièvre. Trois ou quatre jours après la défervescence, les symptômes d'une néphrite aiguë brightique apparaissent qui vont en s'aggravant, avec urémie cérébrale, oligurie poussée jusqu'à l'anurie, anasarque généralisée. Ces symptômes s'atténuent peu à peu au bout d'une quinzaine de jours jusqu'à une guérison relative ; mais ils reparaissent de nouveau plus graves sous l'influence du régime ordinaire trop précocement repris et ne s'amendent qu'après trois mois de traitement, l'urine contenant encore 3 à 4 grammes d'albumine pour 1000. Or, cet homme, peintre en bâtiments depuis l'âge de 15 ans, avait eu deux ans avant sa pneumonie une première attaque de néphrite avec anasarque, et il est évident que la lésion rénale antérieure — néphrite saturnine dans l'espèce — est la véritable cause de la première aggravation de l'albuminurie post-pneumonique, comme une alimentation trop azotée a été la cause de la seconde.

Le pronostic de l'albuminurie secondaire des maladies aiguës, qu'elle persiste à l'état de traces continues ou intermittentes, ou qu'elle accompagne les symptômes d'une néphrite aiguë avec anasarque et urémie, est nécessairement plus grave que celui de l'albuminurie initiale, simple épiphénomène fébrile. Pour les formes aiguës, il est le même que pour toute néphrite aiguë ; ces formes peuvent guérir complètement ; elles peuvent tuer par urémie rapide ; elles peuvent se prolonger sous une forme subaiguë ou atténuée pendant des années et aboutir dans un temps très variable au mal de Bright chronique. Nous retrouverons l'albuminurie simple persistante ou rémittente à propos du pronostic des albuminuries minima.

Le fait intéressant au point de vue qui nous occupe serait de préciser la fréquence proportionnelle de ces terminaisons suivant la maladie aiguë originelle, et en particulier dans quelle mesure le mal de Bright est l'aboutissant de ces différentes variétés d'albuminuries secondaires. Mais c'est là un problème dont la solution exacte ne me paraît guère possible. D'abord, il n'est pas démontré que les diverses toxines microbiennes produisent des lésions histologiquement différenciées, tandis qu'il est certain que la même toxine peut déterminer des altérations d'une étendue et d'une intensité très variables. En deuxième lieu, nous ne pouvons presque jamais affirmer avec certitude l'existence ou l'absence d'une lésion rénale antérieure à l'action exercée par les toxines, et par suite faire la part exacte qui revient à l'un et l'autre facteur dans l'évolution ultérieure de l'albuminurie. Enfin, j'estime que, dans la plupart des néphrites chroniques à l'origine desquelles on trouve une maladie infectieuse aiguë, on ne saurait, du fait de l'existence de cette maladie aiguë, dans les antécédents du sujet, conclure à la réalité de son rôle pathogénique exclusif, et que, si à juste titre on admet son influence sur la résistance moindre ou la vulnérabilité plus grande du rein aux autres conditions étiologiques qui peuvent léser l'organe, on n'a pas le droit de faire abstraction de toutes les causes surajoutées qui peuvent modifier le processus initial dans un sens défavorable.

Ces considérations limitent forcément la valeur pronostique qu'on serait tenté de déduire de la tendance plus ou moins marquée de certaines albuminuries post-fébriles à passer à l'état chronique. Quelques faits cependant paraissent bien acquis. L'importance de l'albuminurie post-scarlatineuse, par exemple, semble hors de conteste. Certains auteurs sont portés toutefois à lui attribuer un pronostic bénin et il y a quelques années encore, la plupart niaient le passage à l'état chronique de ses lésions aiguës. Sans doute la néphrite aiguë post-scarlatineuse peut présenter les allures les plus opposées, depuis l'albuminurie simple ou hémorragique jusqu'à l'urémie rapidement mortelle avec oligurie extrême et anurie absolue ; sans doute les formes les plus graves peuvent se terminer par une guérison radicale sans que pendant plusieurs années rien ne vienne démentir cette guérison; nous en avons rapporté un exemple où la malade a pu être suivie pendant plus de dix ans. Mais cela est en-

core bien plus vrai pour les autres néphrites aiguës infectieuses de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, de l'érysipèle, etc. Bien moins souvent que la néphrite scarlatineuse, elles déterminent des accidents graves et leur pronostic immédiat, malgré quelques exceptions signalées surtout dans la convalescence de la fièvre typhoïde, est généralement bon.

Quant un pronostic éloigné, quoi qu'on ait dit de la rareté du passage de la néphrite scarlatineuse à l'état chronique, et bien qu'on ait nié cette évolution, je maintiens ce que j'ai soutenu avec M. Lecorché, que dans l'étiologie du mal de Bright la scarlatine doit occuper le même rôle prépondérant que le rhumatisme articulaire aigu dans l'étiologie des affections cardiaques. L'évolution vers le mal de Bright peut se faire d'une seule traite en quelques mois ; elle peut se faire par poussées successives, après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, de façon qu'au bout de deux ou trois ans on trouve constitué le syndrome brightique avec polyurie, albuminurie permanente et hypertrophie du cœur ; elle peut enfin être extrêmement lente, une longue période de bonne santé apparente s'interposant entre la première manifestation aiguë et les symptômes de l'atrophie rénale confirmée.

Les mêmes variétés d'évolution peuvent s'observer à la suite de la fièvre typhoïde, à la suite de l'influenza et nous en avons vu de nombreux exemples depuis l'épidémie de 1889. Je ne passerai pas en revue toutes les maladies infectieuses, cela m'entraînerait trop loin. Certaines du reste semblent moins aptes à déterminer des lésions persistantes, la pneumonie par exemple. L'albuminurie de la diphtérie disparaît aussi facilement. Nous avons cependant rapporté un cas d'albuminurie diphtérique terminée au bout de trois ans par les symptômes du rein contracté avec convulsions urémiques. Et une expérience de Hallion et Enriquez, chez un singe mort avec les lésions d'une néphrite atrophique granuleuse dix mois après avoir reçu deux injections sous-cutanées de toxine diphtérique, montre que l'avenir rénal d'un diphtéritique ne peut être absolument envisagé sans réserves.

Si l'on veut formuler un pronostic général des albuminuries fébriles, on peut dire qu'à les considérer dans leur ensemble elles se lient en général à un processus aigu, transitoire et rapidement curable. Mais si toutes peuvent guérir complètement, toutes aussi peuvent persister sous une forme

plus ou moins chronique, soit que la gravité de l'atteinte portée au parenchyme rénal ne permette pas la restitution à l'état normal de toutes les parties lésées, soit qu'il y ait eu réveil d'une lésion préexistante, soit enfin que l'action passagère des toxines microbiennes crée dans le rein un *locus minoris resistentiæ* qui rend l'organe plus vulnérable à d'autres causes d'albuminurie.

II. — ALBUMINURIE CARDIAQUE

L'albuminurie cardiaque est le type des albuminuries par stase veineuse, par ralentissement du courant sanguin et abaissement de la pression glomérulaire. Elle apparaît chaque fois que ces conditions se réalisent non seulement dans les affections du cœur proprement dites, lésions valvulaires, myocardites, etc., mais aussi dans les maladies cardio-pulmonaires, catarrhe bronchique chronique, asthme, emphysème, sclérose du poumon, qui tendent à la dilatation du cœur droit. Elle disparaît dès qu'on réussit à relever la tonicité cardio-vasculaire.

Cette albuminurie n'a aucune valeur pronostique propre. Elle indique simplement un état que les phénomènes concomitants, la dyspnée, la congestion pulmonaire, l'œdème des jambes, permettaient suffisamment d'apprécier; elle n'aggrave pas la maladie primitive. Même très abondante, elle disparaît parfois avec une rapidité surprenante, dès que la digitale a rendu au cœur son énergie normale. D'ordinaire, elle diminue seulement progressivement et disparaît peu à peu; sa persistance est alors en rapport avec la durée de la stase veineuse, c'est-à-dire avec la gravité et l'étendue des lésions glomérulo-épithéliales résultant de cette stase. Enfin, dans d'autres cas, elle persiste indéfiniment, la polyurie rétablie, même dans l'intervalle des crises asystoliques.

La permanence de l'albuminurie est-elle due à une transformation des lésions rénales ? C'est un point très discutable; pour ma part, je ne crois pas que le rein cardiaque proprement dit, le gros rein violet de la stase veineuse, puisse aboutir directement à un petit rein contracté ; il n'en aurait d'ailleurs pas le temps. Mais les lésions d'une néphrite aiguë ou subaiguë intercurrente peuvent venir s'ajouter à celles de la stase veineuse, au même titre qu'une pneumonie vient se greffer sur un poumon cardiaque. D'autre part

l'albuminurie et l'affection cardiaque peuvent dépendre de la même cause générale, comme chez un goutteux par exemple ou un saturnin, et dans ce cas les lésions rénales ne sont pas uniquement celles de la stase.

Mais quelle que soit la conclusion au point de vue pathogénique, la permanence de l'albuminurie chez un cardiaque en dehors des crises d'asystolie ne peut avoir qu'un pronostic sérieux. Elle suppose en effet le développement d'une lésion rénale à marche chronique et que cette lésion soit dérivée, associée ou surajoutée, l'affection cardiaque ne s'en trouve pas moins singulièrement aggravée.

En dehors de ces faits, l'apparition de l'albuminurie au cours des affections mitrales ou cardio-pulmonaires n'a pas d'autre valeur que les autres phénomènes de stase locale, pulmonaire ou hépatique. Je dois pourtant signaler que, de même d'ailleurs que pour le foie, on voit se produire parfois du côté du rein chez les cardiaques une sorte d'asystolie localisée, se traduisant par de l'oligurie et de l'albuminurie sans que l'œdème ou les autres signes de l'affaiblissement cardiaque viennent forcément s'y joindre. Cette asthénie circulatoire locale ne dépasse pas la sphère rénale, si l'on remédie promptement à la tendance générale dont elle est l'indice ; mais si on la néglige, ou si elle passe inaperçue, elle sert de prélude à une attaque d'asystolie complète. L'albuminurie dans ces cas est un avertissement qui précède les autres signes de la défaillance du cœur et à ce titre elle a une valeur prémonitoire qu'il ne faut pas oublier.

En opposition aux maladies mitrales, la coexistence de l'albuminurie avec une affection aortique et en particulier avec l'insuffisance aortique est toujours de mauvais augure, surtout s'il s'agit d'un sujet encore jeune. Ou bien en effet, l'albuminurie apparaît, en quantité progressivement croissante, dans une urine devenue rare et concentrée, et elle indique la fatigue et la débilitation commençantes du myocarde, qui dans les énormes cœurs surmenés de la maladie de Corrigan aboutissent rapidement et fatalement à l'asystolie finale. Ou bien l'albuminurie existe avec une insuffisance aortique compensée, et alors elle ne peut être l'effet que d'une néphrite concomitante, à gros ou à petit rein, association de lésions sur les conséquences de laquelle il est inutile d'insister.

Cette association, comme dans toutes les maladies car-

diaques, peut être une coïncidence, la lésion rénale se développant sous l'influence d'une maladie intercurrente ; elle peut être aussi le co-effet de la même cause générale qui a produit l'affection valvulaire. Mais l'insuffisance aortique me paraît encore jouer dans nombre de cas le rôle de cause déterminante ou du moins favorisante, et dans ces cas, on ne peut guère expliquer l'albuminurie par le mécanisme habituel des albuminuries cardiaques ; ce n'est pas la stase veineuse, c'est bien plutôt l'ischémie artérielle qu'il faudrait invoquer.

La symptomatologie est d'ordinaire celle d'une néphrite hémorragique subaiguë. Le début est marqué par une anasarque plus ou moins prononcée avec urines d'abord rares et sanguinolentes. L'anasarque s'amende par le repos et le traitement, les urines augmentent, mais restent albumineuses et sanglantes jusqu'au bout, la coloration d'ailleurs étant due tantôt à la présence du sang en nature, tantôt et plus souvent à de l'hémoglobine. La mort survient avec des accidents urémiques, dyspnéiques ou comateux ; la durée dans les cas que nous avons suivis, n'a pas dépassé deux, trois ou quatre mois ; et à l'autopsie les reins sont volumineux, de consistance molle, à surface lisse, bigarrée de rouge et de gris.

Si l'ischémie artérielle peut être invoquée comme cause prédisposante, de pareilles lésions lui sont difficilement attribuables. Ce sont en effet les lésions des néphrites infectieuses d'une certaine durée. Et de fait je me demande s'il ne faut pas faire intervenir dans la pathogénie de ces albuminuries secondaires à l'insuffisance aortique une infection surajoutée. Dans deux cas, cette explication m'a paru la vraie ; car j'ai trouvé à l'autopsie une endocardite végétante greffée sur la lésion valvulaire ancienne. Mais dans plusieurs autres cas, les lésions cardiaques étaient celles de toute maladie de Corrigan sans trace d'endocardite aiguë. Il est vrai qu'on peut supposer que l'infection, entrée par une voie qu'il n'est pas toujours possible de préciser, avait porté directement sur les reins sans atteindre nécessairement l'endocarde.

Quoi qu'il en soit, le syndrome insuffisance aortique et albuminurie hémorragique persistante, entraîne un pronostic grave. Ce qui ne veut pas dire que toute albuminurie hémorragique chez un cardiaque comporte les mêmes conséquences. Les urines de la stase asystolique peuvent être passagèrement sanguinolentes, sans qu'il y ait rien à changer

à ce que j'ai dit de l'albuminurie cardiaque ordinaire. D'autre part une embolie rénale peut provoquer accidentellement le même phénomène sans apporter grande modification au pronostic. Une embolie est toujours chose sérieuse en elle-même, en ce sens qu'elle en doit faire redouter d'autres vers des organes ou des régions artérielles moins tolérantes. Mais la fréquence des infarctus rénaux cicatrisés atténue l'importance de l'incident au moins au cours des cardiopathies choniques.

III. — Albuminurie saturnine.

L'intoxication plombique, telle qu'elle s'observe chez les peintres en bâtiments et les typographes, réalise à mon sens une véritable expérience clinique au point de vue de l'évolution symptomatique des lésions chroniques qui aboutissent à l'atrophie rénale. Chez ces sujets, soumis dès l'âge de 12 à 13 ans à l'action lente du plomb, on peut suivre pendant des années toutes les phases et toutes les conséquences des lésions lentement progressives dont le syndrome brightique est le dernier terme, et dont l'autopsie des saturnins qui succombent à une maladie accidentelle nous permet de constater les variations multiples d'étendue, d'intensité ou de profondeur. D'autre part, l'observation clinique nous montre, en rapport avec ces altérations si variées, les formes les plus diverses de l'albuminurie, depuis les plus légères jusqu'aux plus graves, depuis la plus minime jusqu'à la plus abondante, sans que personne, jusqu'à présent, se soit avisé de les diviser arbitrairement en fonctionnelles et en lésionnelles.

L'évolution de l'albuminurie saturnine avec ses formes multiples nous fournit donc un enseignement d'une portée générale que méconnaissent ceux qui s'efforcent d'établir des espèces morbides sur les caractères de l'albuminurie, et ce que je vais dire du pronostic de ce type d'albuminurie à lésion définie peut s'appliquer avec quelques variantes à la plupart des albuminuries à évolution latente ou prolongée, dont la lésion réelle est moins facile à déterminer.

Quand on examine systématiquement l'urine d'un sujet exposé depuis un certain temps par sa profession à l'empoisonnement lent par le plomb, il est rare de ne pas la trouver, à un moment ou à l'autre, albumineuse. Tantôt l'albumine ne se constate que dans l'urine du soir; tantôt elle

est intermittente d'un jour à l'autre, ou d'une série de jours à une autre série ; parfois elle disparaît complètement pendant une longue période ; enfin elle peut être permanente.

Il importe d'ajouter que l'absence complète d'albumine n'implique pas nécessairement chez un saturnin l'absence de lésions rénales. Je viens d'observer le cas d'un peintre en bâtiments âgé de 41 ans, entré dans mon service pour un ulcère rond de l'estomac, et mort au bout de 6 semaines d'une hémorragie foudroyante. Pendant tout le temps de son séjour, l'urine examinée nombre de fois n'a jamais décelé la moindre trace d'albumine. A l'autopsie, cependant, les reins qui pesaient encore 140 et 145 grammes présentaient les lésions de la néphrite granuleuse; la capsule était épaissie et adhérente, la surface était mamelonnée et uniformément semée de granulations, le tissu, d'ailleurs exsangue du fait de l'hémorragie terminale, était dur et résistant. J'ai cité ailleurs d'autres faits analogues.

L'albuminurie transitoire ou intermittente est surtout fréquente chez les saturnins encore jeunes, et en particulier entre 15 et 20 ans. Mais elle se rencontre aussi chez les saturnins âgés, chez lesquels l'existence du rein contracté est des moins contestables. L'intermittence n'a donc pas plus ici qu'ailleurs une valeur pronostique précise. L'albuminurie devient en général continue et plus abondante au moment d'une crise de coliques de plomb ou à l'occasion d'une maladie aiguë quelconque. C'est dans la convalescence qu'on observe son caractère d'intermittence horaire ou journalière, Parfois elle disparaît complètement après un certain temps, et si le sujet est jeune, s'il change de profession et ne s'expose plus à l'absorption continue du plomb, on peut penser que la néphrite commençante s'arrêtera dans son évolution. Peut-être doit-on interpréter ainsi, comme des néphrites cicatrisées, les cas où à l'autopsie accidentelle d'un saturnin on trouve des reins granuleux, de volume à peu près normal, alors que pendant la vie l'urine ne contenait pas d'albumine.

Mais les choses ne se passent guère ainsi ; les malades que nous voyons dans les hôpitaux ne renoncent pas à leur métier pour quelques traces d'albumine constatées dans l'urine, et le plomb continue à exercer son action lentement destructive. Ce n'est, d'ordinaire, qu'après 40 ans que les symptômes propres de l'atrophie rénale commencent à se

manifester, et en particulier celui qui attire le plus facilement l'attention, la polyurie nocturne. La plupart des peintres en bâtiments, plombiers, typographes, débutant dans leur métier vers l'âge de 12, 13 ou 14 ans, on peut donc estimer à 25 ans la période latente de la lésion progressive du rein. Mais ce chiffre est purement approximatif; et la période de latence ou de tolérance peut être bien plus longue; car si l'âge de 40 à 50 ans est l'époque où les accidents graves ou mortels de la néphrite saturnine sont le plus habituellement observés, on voit encore assez souvent des individus, peintres ou typographes depuis l'âge de 15 ans, ne succomber que vers 60 ans avec les symptômes du rein contracté.

C'est que pour la néphrite saturnine comme pour toutes les néphrites chroniques, l'action de la cause principale et initiale n'est pas seule en jeu dans le processus anatomique. Bien des conditions accessoires peuvent modifier en bien ou en mal le processus, en retarder ou en hâter l'évolution. L'hygiène fait varier les quantités de plomb absorbées; une maladie intercurrente active ou diffuse les lésions déjà produites; la misère, les privations, la mauvaise alimentation, l'alcoolisme, agissent de leur côté pour affaiblir la résistance cellulaire et pour ajouter aussi de nouvelles altérations dégénératives aux altérations dues au plomb lui-même.

Toutes ces conditions doivent entrer en ligne de compte dans l'appréciation d'un cas donné. Mais en fait, l'élément principal du pronostic nous est donné par la durée de l'intoxication professionnelle, et à albuminurie égale nous sommes autorisés à conclure que la lésion est d'autant plus grave que l'intoxication est plus ancienne.

Une albuminurie constatée dans les premières années de l'intoxication a, par cela même, un pronostic immédiat tout autre que l'albuminurie d'un saturnin âgé de 40 à 50 ans.

Cette albuminurie se présente d'ailleurs avec tous les caractères que nous avons assignés aux albuminuries bénignes. Elle est peu abondante, transitoire ou intermittente; l'urine n'est modifiée ni dans sa quantité, ni dans sa densité, ni dans sa composition chimique. Le cœur est normal, ni dilaté, ni hypertrophié; il n'y a aucune tendance à l'hydrémie ni à l'œdème, et si parfois on constate une certaine pâleur de la peau, cette anémie tient beaucoup moins à l'albuminurie qu'à l'action directe du plomb même sur le globule san-

guin. En un mot, les caractères de l'albuminurie saturnine initiale sont les mêmes que ceux de l'albuminurie dite physiologique ou des gens en bonne santé. Ses conséquences peuvent être tenues pour négligeables dans le présent, mais sa signification reste grave pour l'avenir, tant que le sujet n'est pas soustrait à l'action du poison professionnel, et l'on doit prévoir le développement des autres phases du rein contracté.

Vers l'âge moyen de la vie, l'albuminurie saturnine peut encore s'observer avec ces mêmes caractères. Mais le pronostic immédiat est déjà moins bon ; car en raison de la durée déjà longue de l'intoxication, nous devons supposer que la lésion rénale, tout en étant compatible encore avec les apparences de la santé, doit présenter une extension menaçante pour le maintien de l'équilibre fonctionnel du rein et de l'organisme même. A ce moment, d'ailleurs, il existe le plus souvent un certain degré de polyurie qui modifie déjà les caractères de l'albuminurie initiale. A cette polyurie ne tardent pas à se joindre l'augmentation de la tension artérielle et l'hypertrophie du cœur, et ces trois signes réunis établissent une démarcation tranchée entre l'albuminurie relativement bénigne et l'albuminurie grave des saturnins.

Mais une période de transition est constituée par le développement même de l'hypertrophie cardiaque, qui, en maintenant l'augmentation de la pression artérielle, assure une dépuration suffisante du sang. L'albuminurie ou plutôt la lésion rénale, si profonde qu'elle soit, est *compensée* par l'énergie accrue du cœur et tant que le cœur ne faiblira pas, les accidents graves de l'atrophie rénale ne sont pas à redouter. Que l'albumine soit en faible quantité ou en forte proportion, qu'elle soit intermittente ou continue, peu importe. Ce qui mesure la gravité de la lésion rénale à ce moment, c'est le degré de résistance du cœur, et ce qui mesure grossièrement, mais encore le plus exactement cette résistance, c'est l'abondance de la polyurie. Dès que la quantité d'urine tombe au-dessous de la normale, l'hydropisie et l'urémie sont imminentes.

IV. — ALBUMINURIE GOUTTEUSE

Ce que je viens de dire de l'albuminurie saturnine, je pourrais le répéter mot pour mot de l'albuminurie goutteuse, en prenant le mot *goutte* dans son acception la plus large,

c'est-à-dire comme s'appliquant non à une simple affection articulaire, mais à une dystrophie générale, se caractérisant dès l'enfance ou l'adolescence et se traduisant par des manifestations multiples dont les phénomènes articulaires peuvent ou non, plus ou moins tardivement, constituer un des épisodes les plus frappants. Que l'excès d'acide urique soit la cause ou l'effet de cette dystrophie, peu importe ; cet excès d'acide urique n'en est pas moins le symptôme le plus constant, la marque pour ainsi dire de l'état goutteux, et dans ce sens le mot uricémie peut être regardé comme synonyme de goutte. Dans le saturnisme, le poison pathogène vient du dehors ; dans la goutte, il est autochtone, fabriqué par les cellules de l'organisme. Mais dans les deux cas il agit avec la même lenteur progressive et ses effets sont les mêmes sur le rein comme sur les autres organes.

Le rein goutteux de Todd est l'analogue du rein saturnin. Mais l'albuminurie goutteuse n'est pas plus synonyme du rein atrophié de Todd que l'albuminurie saturnine n'est synonyme du petit rein saturnin. L'atrophie rénale, goutteuse ou saturnine, ne se constitue pas du jour au lendemain. C'est une lésion chronique qui a évolué pendant des années avant de revêtir cette apparence dernière sous laquelle on aurait tort de se représenter toujours la néphrite uricémique ou plombique. Avant d'en arriver là, le rein a passé par des aspects divers, dont nous connaissons mal les phases initiales ou intermédiaires dans la goutte, les goutteux n'étant pas habituellement des malades d'hôpital, mais que nous pouvons supposer, par analogie ou par comparaison avec ce que nous ont appris les autopsies de saturnins morts accidentellement au cours de leur intoxication chronique. Et nous avons d'autant plus le droit de raisonner ici par analogie que, anatomiquement les lésions terminales étant identiques, cliniquement l'albuminurie goutteuse se présente avec les mêmes caractères que l'albuminurie saturnine.

Je n'appelle donc pas albuminurie goutteuse la seule albuminurie liée au rein atrophié de Todd ; je comprends sous ce nom toutes les variétés d'albuminuries qui se rattachent aux différentes phases ou étapes de la néphrite uratique dont le petit rein rouge et contracté de Todd est le terme ultime, mais non nécessaire.

L'albuminurie est en effet extrêmement fréquente chez les goutteux. Passagère, intermittente ou continue, elle peut

se montrer à toutes les périodes de la goutte, habituellement peu prononcée, la quantité d'albumine oscillant entre 0.50 et 1 gramme pour 1000. Chez beaucoup d'uricémiques, elle débute insidieusement dès l'adolescence, représentant une des formes de l'albuminurie de la puberté, qui peut d'ailleurs cesser après une durée plus ou moins longue, mais qui peut aussi persister avec des exacerbations et des disparitions très irrégulières. Il y a des goutteux qui pendant toute leur vie ne présentent que cette albuminurie minima et intermittente, accompagnée d'ordinaire dans la seconde moitié de l'existence d'un peu de polyurie et à la longue d'un certain degré d'hypertrophie cardiaque. L'association de crises de coliques néphrétiques n'est pas rare. D'autres ont une albuminurie plus grave avec de véritables poussées de néphrite brightique, marquées par l'augmentation de l'albumine et un œdème plus ou moins prononcé de la face et des extrémités. D'autres, enfin, à des périodes et à un âge variables, succombent après avoir présenté tous les signes du mal de Bright chronique, urines pâles et constamment albumineuses, hypertrophie du cœur, œdème permanent, urémie.

Au point de vue du pronostic, il faut tout d'abord distinguer deux grandes catégories de cas : ceux dans lesquels l'urine conserve les caractères que M. Lecorché a assignés à l'urine du goutteux azoturique, à nutrition trop active, urine d'abondance moyenne ou un peu augmentée, fortement acide, haute en couleur et en densité, riche en urée, en acide urique, en acide phosphorique et en principes minéraux ; ceux dans lesquels l'urine offre les caractères inverses, est pâle, décolorée, abondante, de densité faible, très appauvrie en principes constituants.

La première catégorie comprend surtout les uricémiques jeunes et les goutteux à goutte régulière et franche, dont les accès se terminent par résolution complète. L'albuminurie est toujours latente, ce n'est que le hasard ou l'examen systématique de l'urine qui la révèle. Dans cette catégorie rentrent la plupart des cas décrits depuis Moxon et Pavy sous le nom d'albuminurie cyclique ou intermittente des jeunes gens. Qu'on lise les observations publiées sous ce titre et on verra que la plupart de ces jeunes gens albuminuriques sont ou dyspeptiques, ou migraineux, ou eczémateux, ou présentent quelques-uns des attributs de la diathèse goutteuse. En outre, on signale dans leurs urines la présence

habituelle de cristaux d'urates ou d'oxalates en excès. Les caractères attribués par Teissier et son élève Merley à ces urines à albuminurie cyclique, excès de matières colorantes, forte densité, excès d'eau et de sels, sont identiques à ceux que M. Lecorché a donnés comme caractéristiques de la période préarticulaire de la goutte. Et de fait Teissier et Merley concluent à l'origine arthritique de ces albuminuries. C'est aussi l'opinion d'un grand nombre de médecins anglais, Johnson, Murchison ; et en Amérique, de Da Costa, de Philadelphie.

Nous appelons cette albuminurie *prégoutteuse*, quand elle s'observe de bonne heure chez des adolescents de descendance goutteuse. Mais elle n'est pas propre à la jeunesse ; elle peut se rencontrer ou se continuer dans l'âge adulte chez des goutteux ayant eu des accès articulaires.

Chez tous ces sujets, on trouve souvent de l'albumine en faible proportion, tantôt après le repas, tantôt à la suite d'une fatigue musculaire ou cérébrale, ou dans les diverses conditions qui ralentissent le courant sanguin et diminuent la pression vasculaire dans le rein, l'urine du matin au lever n'en contenant habituellement pas. Il est fréquent aussi de voir une angine, un refroidissement, une affection aiguë quelconque, donner lieu à une augmentation transitoire de l'albuminurie qui, pendant quelques jours, devient continue et plus abondante, la quantité d'albumine pouvant monter à 1, 2, 3 grammes par litre, pour retomber ensuite à un chiffre plus faible ou à l'état de traces.

Ces mêmes uricémiques présentent aussi, mais plus tard, vers 35 ou 40 ans, des traces de sucre dans les urines, et la glycosurie intermittente ou passagère s'associe à leur albuminurie, sans entraîner d'ailleurs d'autre pronostic que celui de ces formes légères de glycosurie réunies par M. Lecorché sous le nom de *diabète goutteux*.

Que devient cette albuminurie précoce ou prégoutteuse ? Sans doute elle peut guérir et disparaître, surtout si l'on arrive à modifier l'état dystrophique dont la surcharge urique du sang est l'indice. Mais chacun sait combien les conditions de la vie rendent difficile le maintien ou l'observance d'une règle hygiénique assez sévère pour modifier une tendance constitutionnelle et héréditaire. De façon que je crois bien exceptionnels les cas de guérison complète, et il est plus

probable que, diminuant ou augmentant à l'insu des malades, disparaissant même par périodes plus ou moins longues, cette albuminurie précoce persiste d'une manière indéfinie, se reliant par un trait insensible à travers une longue suite d'années aux formes plus tardives et plus graves du rein goutteux contracté.

Pour ma part, je suis deux albuminuries de ce genre depuis déjà 12 ans pour l'une et 8 ans pour l'autre. L'albumine a été constatée dans les deux cas à l'occasion d'une affection aiguë sans gravité, et je suis convaincu qu'elle existait antérieurement à cet examen. Les deux sujets ont eu dans ces dernières années des attaques de goutte au gros orteil; l'un d'eux présente même des tophus à l'oreille. L'albuminurie persiste toujours en quantité minime et variable sans que la santé générale en paraisse encore atteinte ou influencée. En sera-t-il toujours ainsi? L'albuminurie disparaîtra-t-elle un jour? Aboutira-t-elle aux accidents de l'atrophie rénale? Dans combien de temps ces accidents surviendront-ils, s'ils doivent se produire? Je n'en sais rien et il est impossible actuellement d'en rien savoir.

Tout ce qu'on peut dire, c'est que tant que les urines conserveront les caractères indiqués plus haut de richesse en urée et en acide urique avec une densité et une coloration normales ou au-dessus de la normale, on doit admettre que la lésion est peu étendue ou fonctionnellement compensée et que dès lors il n'y a pas d'accidents immédiats ou prochains à redouter du fait même de l'albuminurie.

Et c'est là la seule réponse à faire dans les cas de ce genre; tant que l'albumine persiste, nous ne pouvons que réserver l'avenir, et avec plus de mauvaises chances à mon avis que de bonnes.

Pour la deuxième catégorie de cas, à urines pâles, aqueuses, abondantes, de faible densité, pauvres en urée et en acide urique, la situation est nette; le pronostic de l'albuminurie, immédiat ou prochain, est toujours mauvais. Ces cas s'observent chez les vieux goutteux ou chez des goutteux encore jeunes n'ayant pas dépassé 50 ans, mais chez lesquels la goutte a pris de bonne heure une allure anormale et grave avec déformations articulaires, tophus abondants et cachexie prononcée. Mais il est bon d'établir quelques variétés.

Avec des urines polyuriques et décolorées, l'albuminurie peut conserver ses caractères de latence, d'intermittence et

rester à l'état d'albuminurie minima sans donner lieu à aucun des symptômes de la néphrite chronique. L'albumine peut même disparaître complètement pendant plusieurs mois à la suite d'une cure à Evian ou à Vittel. S'il n'existe pas d'hypertrophie cardiaque, on peut atténuer le pronostic de cette albuminurie et penser qu'elle se rattache à des lésions encore peu marquées du rein ; c'est plutôt l'état général du goutteux et celui des autres organes qui priment la situation. Si, au contraire, on constate l'hypertrophie du cœur avec bruit de galop, il ne faut pas se fier à la disparition de l'albumine après une cure hydro-minérale ; même dans ces conditions, j'ai vu survenir des accidents d'hydropisie et d'urémie mortels et le pronostic se confond avec celui de la variété suivante.

Dans celle-ci, les caractères de l'urine restant ceux du type polyurique, l'albuminurie est continue et assez abondante, avec 2 à 3 gr. d'albumine p. 1.000 ; le cœur est gros, la tension artérielle exagérée ; la face est pâle et bouffie ou sèche et terreuse, la dyspnée est habituelle avec crises nocturnes asthmatiformes. Le pronostic se règle sur les variations de la quantité d'urine, et l'œdème et les phénomènes urémiques ne tardent pas à venir attester l'existence des lésions profondes du rein goutteux de Todd.

Enfin, dans une troisième variété, l'urine albumineuse est en même temps chargée de mucus et de pus ; le catarrhe de la vessie et des bassinets se trouve associé à la néphrite uratique. Il n'est pas toujours facile de faire la part qui revient à chaque lésion dans la production de l'albuminurie ; mais peu importe, car, dans ce cas, chez les vieux goutteux on peut conclure à l'association constante des deux ordres de lésions, pyélitiques et rénales ; l'ammoniémie et l'urémie se combinent pour hâter la terminaison fatale, et l'autopsie montre les altérations de la néphrite goutteuse atrophiante jointes à celles de la pyélite suppurée avec dilatation des calices et présence de concrétions uratiques dans les bassinets.

V. — ALBUMINURIE DIABÉTIQUE

L'albuminurie est fréquente dans le diabète, bien que cette fréquence soit diversement appréciée par les auteurs, dont les statistiques indiquent des variations allant de 12 % (Senator) à 63 % (Schmitz). Bouchard indique la proportion de 43 %. En examinant l'urine de tout diabète et en tenant

compte des moindres traces d'albumine constatées, nous estimons que ce dernier chiffre est celui qui approche le plus de la vérité et qu'on peut trouver de l'albumine dans l'urine des diabétiques à peu près dans la moitié des cas.

Mais existe-t-il à proprement parler une albuminurie diabétique, comme il existe une albuminurie saturnine ou goutteuse, c'est-à-dire une albuminurie produite directement par le passage à travers le filtre rénal d'une urine surchargée de sucre? L'expérimentation n'est pas favorable jusqu'à présent à cette idée. D'autre part, la lésion histologique qui semble caractériser à proprement parler le rein diabétique, la dégénérescence hyaline et l'infiltration glycogénique des cellules de l'anse de Henle, n'est pas apte à produire l'albuminurie. Dans les cas étudiés à ce point de vue il n'est pas noté que les malades fussent albuminuriques. Enfin, cliniquement, il est à remarquer que ce n'est pas le grand diabète, le diabète avec glycosurie profuse, cachexie rapide, etc., qui s'accompagne le plus souvent d'albuminurie. La présence de l'albumine est même rare en pareil cas. On ne la trouve pas signalée dans le diabète maigre ou pancréatique. Elle manque dans les formes aiguës du diabète où l'on voit la quantité quotidienne de sucre atteindre 6 à 700 gr. et plus.

L'association de l'albumine au sucre se constate surtout dans les formes moyennes et légères, dans les cas qui appartiennent à ce que M. Lecorché appelle le *diabète goutteux*. En petites quantités, à l'état de traces, d'une manière continue ou intermittente, l'albuminurie peut atteindre 1 p. 1.000 et persister ainsi pendant longtemps sans paraître modifier ou aggraver la maladie sucrée.

Or, ces caractères d'intermittence, de bénignité relative, de lenteur dans l'aggravation sont précisément ceux de l'albuminurie goutteuse. D'autre part la plupart de ces diabétiques albuminuriques ou sont directement et antérieurement goutteux ou graveleux, ou bien appartiennent à des familles goutteuses. Il est donc assez juste de penser, puisque l'albuminurie n'est pas en rapport avec l'intensité de la glycosurie, qu'elle relève non du diabète même, mais bien de l'uricémie goutteuse coexistante. C'est l'opinion de M. Lecorché et nous la tenons pour vraie dans l'immense majorité des cas. Les autres cas d'albuminurie se rattachent à des lésions cardiaques ou à une tuberculose pulmonaire compliquant le diabète.

Déduction faite de ces cas, l'association de l'albuminurie à la glycosurie serait donc par elle-même d'une valeur pronostique plutôt favorable, en ce sens qu'elle autorise à diagnostiquer un diabète goutteux, c'est-à-dire la forme la moins grave et la plus maniable du diabète. D'autre part le pronostic de l'albuminurie même est celui de l'albuminurie goutteuse et ce pronostic est relativement bon, nous venons de le voir, en raison de la lenteur du processus lésionnel et de la longue tolérance de l'organisme pour les albuminuries de ce genre.

Mais ceci n'est exact qu'à condition que la proportion d'albumine se maintienne au-dessous de 1 p. 1.000, et aux formes bénignes de l'albuminurie légère des diabétiques il faut opposer les formes graves avec albuminurie abondante. Celles-ci sont incontestablement plus rares, et si la glycosurie s'accompagne d'albuminurie dans la moitié des cas, il s'en faut que cette albuminurie aboutisse dans les mêmes proportions au mal de Bright vrai. Sur 120 cas de diabète terminés par la mort, Frerichs n'en trouve que 8 où cette terminaison ait été amenée par une néphrite chronique. Sur 114 observations de diabète chez la femme, M. Lecorché a noté seulement dans 6 cas une albuminurie abondante accompagnée des symptômes ordinaires de la maladie de Bright. Cette rareté du mal de Bright dans le diabète allège encore le pronostic général de l'albuminurie diabétique. Mais quand le syndrôme brightique existe ou quand la quantité d'albumine atteint 2 et 3 gr. par litre, la situation du malade devient au contraire extrêmement précaire.

Elle est d'autant plus grave que le régime qui convient à l'albuminurie est précisément celui qui est le plus contraire à la glycosurie, et réciproquement le régime antidiabétique ne peut qu'augmenter la proportion d'albumine. On peut bien pendant quelque temps maintenir l'équilibre en alternant, suivant la prédominance du sucre ou de l'albumine, le régime carné et le régime végétarien. Mais il arrive forcément un moment où l'équilibre se rompt et c'est l'albuminurie qui tend à se substituer progressivement à la glycosurie.

Il est impossible d'admettre avec les anciens que cette susbtitution de l'albumine au sucre soit un signe de guérison. Sans doute la glycosurie et ses conséquences disparaissent sous l'influence de la lésion profonde du rein, et en ce sens, si l'on veut, le diabète est guéri. Que ce soit, comme l'a

soutenu encore récemment Klemperer, parce que les lésions rénales ne permettent plus l'excrétion du sucre, ou comme le pense Frænkel et comme nous le croyons plus volontiers, parce que les conditions de la nutrition générale sont changées, peu importe. Mais loin d'être un indice favorable, cette suppression du sucre est du plus mauvais augure ; la persistance de l'albuminurie en pareil cas doit faire prévoir à échéance plus ou moins rapprochée l'apparition des phénomènes brightiques, hydropisie et urémie, et comme nous l'avons dit, si le diabète est guéri, le diabétique est perdu.

VI. — ALBUMINURIE DE LA GROSSESSE

Le pronostic des albuminuries de la grossesse est complexe, mais, d'une manière générale, il est commandé par un autre phénomène grave de l'évolution gravidique, l'éclampsie. Toutefois, si l'éclampsie doit toujours être présente à l'esprit du médecin qui constate de l'albumine dans l'urine d'une femme enceinte, il ne faut pas que cette idée domine à ce point la question des rapports de l'albuminurie et de la grossesse, que toute autre considération lui soit subordonnée.

Pour beaucoup de médecins, cette question est simple et se résume ainsi : la grossesse détermine l'albuminurie, et l'albuminurie, à son tour, détermine l'éclampsie. Cette formule simpliste ne me paraît admissible dans aucun de ses termes. Je ne veux pas aborder ici la pathogénie de l'éclampsie, pas plus que celle de l'albuminurie gravidique ; mais sans entrer dans cette discussion, je peux dire que l'éclampsie gravidique vraie n'est nullement en rapport direct avec la présence de l'albumine dans l'urine.

L'éclampsie est vraisemblablement due à une intoxication dont la cause réelle n'est pas encore nettement déterminée, mais ne doit sûrement pas être cherchée dans une lésion rénale. Il suffirait d'un seul cas bien observé d'éclampsie sans albuminurie pour ruiner la théorie rénale. Or, on n'en est plus à compter les faits de ce genre. Je ne songe pas à nier la fréquence de l'association des deux choses, albuminurie et éclampsie ; toutes les statistiques des accoucheurs sont d'accord pour conclure que l'albumine manque rarement dans l'urine des éclamptiques. Mais il faut bien savoir aussi que, par elle-même, l'éclampsie, de son côté, détermine

l'albuminurie, une albuminurie qui apparaît et qui disparaît avec les convulsions, et les statistiques ne nous disent pas la part qu'il faut faire dans leurs totaux à cette albuminurie, effet et non cause, postérieure et non antérieure à l'éclampsie.

Et d'ailleurs, ce qui importe au pronostic, ce n'est pas seulement de savoir dans quelles proportions l'albuminurie est associée à l'éclampsie, mais encore, et surtout, dans quelles proportions l'albuminurie aboutit à l'éclampsie. Sur cent femmes enceintes albuminuriques, combien deviennent éclamptiques ? Telle est la vraie question. Pour y répondre, il faudrait d'abord savoir combien, sur 100 femmes enceintes, on en trouve présentant de l'albumine dans l'urine. Or, sur ce simple détail, il règne une confusion inextricable, et les chiffres varient depuis 1 sur 5 jusqu'à 1 sur 136, suivant qu'on distingue ou non les albuminuries de la grossesse proprement dites, du travail et du post-partum, suivant l'âge de la grossesse, suivant les réactifs employés, etc. En adoptant la proportion de 20 % donnée par Dumas, qui a totalisé un grand nombre de statistiques, proportion qui est aussi celle de Blot et, à peu près, celle de Petit, et qui me paraît la plus exacte, parce qu'elle se rapproche de la proportion générale admise pour les albuminuriques en bonne santé apparente, nous voyons que le rapport de l'éclampsie à l'albuminurie est encore assez faible. Si nous réunissons, en effet, les deux statistiques de Braun et de Charpentier, qui portent l'une sur 20,000, l'autre sur 30,000 accouchements, nous trouvons que l'éclampsie a été observée 44 fois dans la première et 133 fois dans la seconde, soit 177 fois sur 50,000 accouchements. D'après la proportion de 20 % admise pour le pourcentage de l'albuminurie dans la grossesse, nous devons penser que 10,000 de ces femmes enceintes, sur ce total de 50,000, ont présenté de l'albumine dans leur urine. En supposant que toutes les éclamptiques étaient albuminuriques, et que toutes les albuminuries étaient antérieures à l'éclampsie, on voit, en somme, que sur 100 femmes enceintes albuminuriques, 1,7 seulement devient éclamptique, ce qui constitue une proportion assez rassurante.

Si donc la crainte de l'éclampsie assombrit le pronostic de l'albuminurie gravidique, il s'en faut que les faits justifient absolument cette crainte. C'est qu'en effet ce n'est pas l'al-

buminurie en elle-même qui crée le danger. L'albuminurie, ici comme ailleurs, n'est qu'un signal d'alarme qui n'est même pas sous la dépendance de la grossesse. Ce qui dépend directement de l'état de grossesse, ce qui fait, dans certains cas, la gravité de la situation, ce sont deux phénomènes bien distincts de l'albuminurie, l'un d'ordre mécanique, l'autre d'ordre dystrophique, qui, tous deux, portent une atteinte plus ou moins profonde aux fonctions de l'appareil secréteur de l'urine ; l'un est la compression des uretères par l'utérus gravide, l'autre est la dégénérescence graisseuse des épithéliums tubulaires. Ni l'un ni l'autre, d'ailleurs, ne produisent l'albuminurie ; mais tous deux, en ajoutant leurs effets à ceux d'une lésion rénale antérieure ou coexistante, en entravant l'excrétion ou la sécrétion de l'urine, modifient nécessairement le pronostic de cette lésion. Suivant le degré de compression des uretères, suivant la profondeur ou l'étendue de la stéatose épithéliale, la modification sera plus ou moins fatale ; nous ne pouvons guère en mesurer les conséquences, nous ne pouvons qu'en constater les effets quand survient l'éclampsie, symptôme de l'intoxication indéterminée qui, comme toute toxémie, se trouve forcément aggravée par ce double obstacle à la dépuration du sang.

Ce qui donne donc une physionomie spéciale à l'albuminurie gravidique, c'est l'existence de ces deux phénomènes, compression et dilatation des uretères, surcharge graisseuse des épithéliums canaliculaires, qui seuls, à notre avis, sont en relation directe avec la gestation.

Quant à l'évolution de l'albuminurie même, il faut distinguer. Nous avons déjà signalé l'albuminurie post ou co-éclamptique. C'est une albuminurie toxique ou nerveuse, dont le pronostic se confond avec celui de l'éclampsie. Si l'éclampsie guérit, l'albumine disparaît avec elle, en quelques jours.

L'albuminurie du travail est aussi un phénomène épisodique qui n'a pas grande importance. C'est une albuminurie mécanique, par stase, due à la gêne de la circulation abdominale, et qui disparaît après l'accouchement, avec la cause qui lui a donné naissance.

L'albuminurie post-partum, l'albuminurie *puerpérale,* ne mérite même pas le nom d'albuminurie gravidique. C'est une albuminurie infectieuse, fébrile, et son pronostic est celui de toutes les albuminuries fébriles.

Reste l'albuminurie constatée au cours même de la grossesse, qui, pour nous, se rattache toujours ou à une néphrite évidente ou latente, antérieure à la conception, ou à quelque affection accidentelle et intercurrente qui aurait aussi bien déterminé de l'albuminurie en dehors de toute grossesse.

Ici, nous avons trois pronostics à faire : le pronostic immédiat, le pronostic prochain et le pronostic éloigné.

Tant que l'albuminurie ne dépasse pas 1 gr. pour 1,000, oscillant autour de 50 centigr., les caractères de l'urine restant normaux, le pronostic immédiat est celui de l'albuminurie minima en général, c'est-à-dire qu'au moins pour les six premiers mois de la grossesse, on n'a pas à redouter d'accidents du fait de l'albuminurie même. Mais la réserve que comporte toute albuminurie minima pour l'avenir éloigné du sujet doit être ici avancée et reportée sur un avenir prochain ; car tant que la grossesse n'est pas terminée, nous savons que non seulement l'éclampsie, mais encore une poussée aiguë de néphrite brightique peut se produire, et, d'autre part, il est impossible de prévoir dans quelle étendue se fera la stéatose gravidique des épithéliums rénaux ou à quel degré s'exercera la compression des uretères. Donc l'albuminurie même minima, variable ou intermittente, bien que les accidents graves soient plus rares, comme ils sont toujours possibles, demande à être suivie de près jusqu'à ce que la délivrance ait lieu, et la constitution des urines doit être surveillée jusqu'au bout.

Quand l'albuminurie est abondante, atteignant ou dépassant 2 pour 1,000, quand surtout elle coexiste avec l'œdème ou l'anasarque, des urines rares, feuille morte ou sanguinolentes, la tendance à la dilatation du cœur et aux symptômes urémiques, le pronostic revêt immédiatement une sévérité extrême, aussi bien pour l'enfant que pour la mère. L'accouchement prématuré et l'avortement s'observent, en effet, dans plus des trois quarts des cas. La néphrite aiguë brightique est plus grave chez les personnes enceintes que dans toute autre circonstance, en raison de la fréquence plus grande des accidents urémiques et de la coexistence de l'éclampsie, et cela à cause des deux lésions rénales aggravantes que crée l'état gravidique, la stéatose épithéliale et la compression des uretères. En outre, cette néphrite est plus grave vers la fin de la grossesse que dans les premiers mois, parce que c'est précisément au terme de la gestation que les deux lésions

indiquées sont portées à leur maximum. Cette gravité est attestée par les statistiques ; celle de Hoffmeier, par exemple, sur 137 cas de néphrites gravidiques, donne 52 morts, soit une mortalité de plus d'un tiers.

La fréquence relative de ces néphrites graves par rapport au nombre total des femmes enceintes albuminuriques est plus difficile à préciser. En procédant comme je l'ai fait pour l'éclampsie voici ce qu'on peut dire. Les 137 cas d'Hoffmeier ont été observés sur un total de 5,000 accouchements. Si l'on admet comme proportion moyenne de l'albuminurie dans la grossesse le chiffre de 20 o/o, un cinquième des femmes observées par Hoffmeier, soit exactement 1,000, a dû présenter pendant la grossesse de l'albumine dans les urines. Le rapport des albuminuries graves à toutes les albuminuries gravidiques serait donc comme 137 est à 1,000, soit la faible proportion de 1,4 à peine pour 100, proportion qui se rapproche de celle que nous avons trouvée pour l'éclampsie.

Donc, bien que la grossesse, par l'adjonction de lésions rénales qui gênent à la fois la sécrétion et l'excrétion urinaires, puisse aggraver d'une façon redoutable toute albuminurie intercurrente ou antérieure, il n'en est pas moins vrai que cette aggravation n'est nullement nécessaire et qu'elle est même relativement rare. Mais en dépit de cette rareté relative, qui allège d'une manière générale le pronostic des albuminuries gravidiques prises en bloc, nous sommes obligés cependant d'en réserver pour chacune le pronostic prochain jusqu'au terme de la grossesse et cela pour deux raisons : parce que nous ne pouvons affirmer que les accidents graves ne se produiront pas et parce nous en connaissons tout le danger quand ils se produisent.

Une dernière question se pose, celle du pronostic éloigné. Que devient l'albuminurie, la grossesse terminée ? On a dit qu'elle disparaît rapidement après l'accouchement. Cela est vrai pour l'albuminurie du travail, pour l'albuminurie post-éclamptique et pour nombre d'albuminuries intercurrentes qui peuvent même disparaître au cours de la grossesse et avant la délivrance. Mais cela est moins exact pour l'albuminurie liée à une néphrite prégravidique et pour l'albuminurie des néphrites aiguës quand la malade résiste jusqu'à l'accouchement prématuré ou non. Dans ces cas ce qui disparaît, ce sont les lésions dépendant directement de la grossesse et en particuier la stéatose épithéliale ; Leyden a

constaté la résorption de l'infiltration graisseuse dix-huit jours après les couches, chez une femme qui succomba à une affection cérébrale; ce qui disparaît encore habituellement c'est l'œdème des membres inférieurs et l'oligurie. Mais l'albuminurie persiste plus ou moins longtemps et se comporte comme l'albuminurie de toute néphrite aiguë. La guérison complète est possible, comme pour la néphrite scarlatineuse; mais l'évolution peut se continuer sous une forme chronique, dont la gravité ou la bénignité relative tiendra à des conditions absolument indépendantes de l'état gravidique. Une nouvelle grossesse pourra il est vrai provoquer une nouvelle poussée aiguë avec anasarque et accidents urémiques. Mais il semble se faire une sorte d'adaptation de l'organisme aux altérations rénales de la grossesse, car les accidents des poussées aiguës sont beaucoup plus fréquents et beaucoup plus graves chez les primipares que chez les multipares. Il ne faut pas cependant pousser trop loin les conséquences de ce fait d'observation, et il est évident que des grossesses répétées ne peuvent avoir qu'une influence de plus en plus fâcheuse sur la marche des lésions rénales.

VII. — ALBUMINURIES TUBERCULEUSES

Sur 100 tuberculeux pris au hasard, la moitié au moins présente de l'albumine dans l'urine, et cela sans qu'il soit besoin de recourir à des réactifs spéciaux, par le simple procédé de Heller-Gubler ou par la chaleur et l'acide acétique. Mais cette proportion ne donne qu'une idée approximative de la fréquence de l'albuminurie dans la tuberculose. Car j'estime qu'il n'est pas un phtisique dont l'urine, à un moment ou l'autre de l'évolution de la maladie, ne contienne de l'albumine en quantité plus ou moins notable, et d'une manière plus ou moins persistante. Toutes les causes de l'albuminurie se trouvent en effet réunies chez les tuberculeux : infection, primitive ou secondaire, fièvre, poussées d'inflammation aiguë, troubles vasculaires, gêne de l'hématose ou de la circulation veineuse centrale, troubles digestifs, diarrhée, aucun n'échappe à quelqu'une de ces perturbations dont le retentissement sur le rein a pour effet le passage de l'albumine dans l'urine. Sans parler des localisations propres du bacille de Koch dans le parenchyme rénal ou sur les voies

excrétoires et de l'infiltration amyloïde des artérioles qui accompagne si souvent la tuberculose.

La plupart de ces albuminuries passent en général inaperçues ou du moins restent à l'état de quantité négligeable, le symptôme urinaire s'effaçant devant la gravité des lésions et des signes pulmonaires. Elles ne fixent l'attention que lorsque les lésions rénales sont assez étendues pour modifier le tableau classique de la phtisie et constituer une complication aggravante ou prédominante de la maladie première. Pratiquement, cette négligence s'explique et la présence de quelques traces d'albumine dans l'urine d'un phtisique ne change pas en général le pronostic de la tuberculose pulmonaire. Mais il n'est pas démontré toutefois que ces atteintes répétées, portées au fonctionnement du filtre rénal, n'aboutissent pas à des lésions permanentes, qui le plus souvent n'ont pas le temps de se développer, mais qui peuvent être regardées comme l'ébauche des formes plus graves de néphrite diffuse ou de néphrite amyloïde dont l'apparition active la marche de la phtisie vers la terminaison fatale.

Quoi qu'il en soit, parmi ces albuminuries plus ou moins transitoires, *accidentelles,* je n'insisterai que sur l'albuminurie précoce, spécialement étudiée par Teissier sous le nom d'albuminurie *prétuberculeuse*. Cette albuminurie serait mieux nommée à mon avis albuminurie tuberculeuse *prodromique*, puisque d'après Teissier lui-même elle est due à l'action de la tuberculine sur le rein et qu'on ne peut guère comprendre la présence de la tuberculine dans l'organisme, sans une localisation quelconque du bacille tuberculeux.

D'après Teissier, cette albuminurie est habituellement intermittente, à prédominance matinale, au réveil, contrairement à la règle ; elle s'observe avec des urines plutôt décolorées, faiblement acides, de densité assez élevée, riches en sels et surtout en phosphates et possédant une toxicité plus forte que la normale. Elle se montre en général chez les jeunes gens et persiste plus ou moins longtemps avant la constatation de signes évidents de phtisie pulmonaire. Elle disparaîtrait devant les localisations viscérales de la tuberculose et n'aboutirait pas aux lésions de la néphrite tuberculeuse.

Ces caractères me paraissent trop absolus, et le fait suivant, tout en confirmant la valeur pronostique de l'albuminurie signalée par Teissier, montre qu'ils ne sont pas constants. Un homme d'une trentaine d'années entre dans mon

service pour une bouffissure légère de la face et des extrémités qui date d'une huitaine de jours. Il se plaint en même temps d'une sensation de faiblesse générale qui remonte à plusieurs mois. Les téguments sont en effet d'une pâleur très prononcée; la face, le dos des mains et des pieds sont un peu bouffis. Les urines sont rares, couleur bouillon sale, et contiennent 2 grammes d'albumine pour 1,000. Le malade n'a jamais toussé et on ne constate aucun signe sthétoscopique suspect. Mais il a été opéré il y a un an pour une épididymite tuberculeuse; on constate en effet la cicatrice de la castration d'un testicule, et de petits nodules indurés dans l'épididyme du côté opposé. Au bout d'une quinzaine de jours de repos au lit, toute trace d'œdème a disparu, les urines sont plus abondantes et plus pâles, la quantité d'albumine est tombée au-dessous de 1 p. 1.000. Mais à ce moment une légère élévation de la température se produit; le malade accuse un peu de gêne dans le côté droit et on constate les signes d'une pleurésie qui augmente peu à peu et donne sous la clavicule le schéma de Grancher, tympanisme avec augmentation des vibrations et diminution du murmure vésiculaire. Une ponction faite la troisième semaine évacue un litre de liquide citrin. Pendant tout ce temps l'albuminurie ne s'est pas modifiée, et l'urine contient toujours de 75 centigrammes à 1 gramme d'albumine pour 1,000. Le malade sort guéri complètement de sa pleurésie, mais présentant toujours une albuminurie continue oscillant autour de 0,50 par litre.

Dans ce cas qu'il me semble difficile de ne pas regarder comme un exemple d'albuminurie prémonitoire de la tuberculose, due à l'action précoce de la tuberculine sur les reins au moment de la localisation des bacilles sur la plèvre, non seulement il existait une lésion tuberculeuse antérieure, facilement appréciable ici parce qu'elle était extérieure, mais encore l'albuminurie n'a nullement disparu devant la localisation viscérale; elle a persisté même après la guérison temporaire de cette localisation, et s'il est permis de supposer qu'elle pourra finir par guérir à son tour, il n'est pas défendu de croire, contrairement à l'assertion de Teissier, qu'elle pourra aussi aboutir à des lésions de néphrite chronique.

Donc tout en conservant au type décrit par Teissier sa signification pronostique comme prodrome d'une poussée encore latente de tuberculose, je crois qu'il faut se borner à

considérer cette albuminurie comme l'analogue de ces pseudo-chloroses ou de ces anémies qualifiées aussi de *prétuberculeuses* et qui ne sont en réalité que la première manifestation de l'imprégnation de l'organisme par la tuberculine. Quant au pronostic même de cette albuminurie, je crois aussi que Teissier l'a fait trop bénin, en admettant qu'elle disparaît au moment de la localisation pulmonaire de la tuberculose. Comme toute albuminurie liée à une lésion superficielle, elle peut sans doute guérir complètement, mais elle peut aussi persister et représenter la première étape d'une néphrite ultérieure plus grave.

En dehors de cette variété spéciale d'albuminurie prodromique, les albuminuries tuberculeuses qui intéressent le pronostic sont au nombre de trois principales, et toutes trois ont une signification des plus graves ; je les désignerai sous le nom d'albuminurie purulente, d'albuminurie hémorragique continue et d'albuminurie polyurique.

Quand l'albumine est mélangée au pus dans l'urine d'un phtisique avéré, il n'y a guère de doute qu'il ne s'agisse d'une pyélonéphrite tuberculeuse. S'il y a peu d'albumine et beaucoup de pus, on doit penser que les lésions portent surtout sur les voies d'excrétion ; si l'albumine au contraire est en grande quantité avec un dépôt de pus peu abondant, les lésions parenchymateuses prédominent, ces lésions n'étant pas d'ailleurs nécessairement dues au développement de granulations ou de masses caséeuses dans le rein et pouvant se relier soit à une inflammation suppurative, soit à une dégénérescence amyloïde concomitante, soit à d'autres causes.

Quand l'albuminurie purulente avec bacilles de Koch dans le dépôt existe sans que les poumons soient atteints, le pronostic est celui de la tuberculose primitive, locale, génito-urinaire, moins grave immédiatement que celui de la tuberculose secondaire. Souvent, d'ailleurs, il ne s'agit pendant longtemps que de *fausse albuminurie*. On sait en outre que l'albumine manque souvent dans la pyélo-néphrite tuberculeuse. Mais, même avec une albuminurie vraie notable, l'évolution est parfois extrêmement lente. Nous avons suivi un jeune homme chez lequel les accidents débutèrent par une lésion prostatique et des troubles vésicaux; dès ce moment, l'urine contint de l'albumine en quantité appréciable, tantôt mélangée à du muco-pus, tantôt indépendante de tout dépôt purulent. La mort ne survint qu'au bout de

six ans avec les signes d'une pyonéphrose et une énorme tumeur formée par le rein droit.

L'albuminurie hémorragique continue est la forme la plus rapidement grave sous laquelle se présente l'albuminurie tuberculeuse. Il ne faut pas la confondre avec les hématuries intermittentes qui accompagnent une poussée de granulations dans le rein et qui sont l'analogue des hémoptysies congestives de la phtisie pulmonaire. Dans l'albuminurie hémorragique, les urines ont une teinte rouge sanguinolente continue ; le sang est intimement mélangé à l'urine ; comme dans les albuminuries hémorragiques cardiaques ou fébriles, il semble à certains moments que cette teinte soit due presque uniquement à l'hémoglobine, car l'urine ne laisse déposer qu'un minime sédiment de sang, et parfois le microscope même ne montre qu'un nombre de globules rouges disproportionné avec la couleur rutilante du liquide. L'albumine est rarement en quantité considérable, et le taux ne dépasse guère habituellement 1 à 2 p. 1.000. La quantité d'urine est médiocre, souvent au-dessous de la normale. Les urines albumineuses et sanglantes constituent parfois le seul symptôme, et les malades succombent aux progrès de la phtisie pulmonaire sans avoir présenté d'autre signe en rapport avec une lésion rénale. Dans d'autres cas, il se produit de l'œdème plus ou moins généralisé, avec pâleur extrême des téguments et phénomènes comateux ultimes ; le tableau est celui d'une véritable maladie de Bright tuberculeuse.

L'autopsie montre des reins assez volumineux, de consistance molle, à substance corticale épaissie, de coloration variée, tachetée de gris, de rouge et de jaune avec prédominance de la teinte jaunâtre, gros rein mou bigarré ; les lésions sont celles d'une néphrite diffuse subaiguë avec dégénérescence graisseuse étendue des épithéliums. Ordinairement, il n'existe à l'œil nu aucune trace de granulations tuberculeuses ; parfois, cependant, on en voit quelques-unes, très rares, disséminées çà et là sous forme de petits points blancs, gros à peine comme une pointe d'épingle.

L'absence de granulations nous conduit à admettre qu'il s'agit, dans ces cas, d'une sorte d'imprégnation de la substance rénale par la tuberculine. Le mécanisme est le même que celui des néphrites hémorragiques qui surviennent au cours ou vers le déclin des maladies infectieuses aiguës. Ces néphrites sont rapidement curables, parce que l'action de la

toxine microbienne est passagère et cesse avec la guérison de l'affection originelle. L'albuminurie hémorragique tuberculeuse, au contraire, ne guérit pas, parce que la toxine tuberculeuse incessamment fournie par le foyer pulmonaire n'interrompt son action irritante et dégénérative qu'avec la mort du sujet.

Le pronostic de cette albuminurie est, en effet, rapidement fatal, et dans les cas que nous avons suivis, nous n'avons jamais vu, que le symptôme se compliquât ou non de phénomènes brightiques, la survie dépasser 2, 3 ou 4 mois au plus.

La troisième forme grave d'albuminurie tuberculeuse est l'albuminurie polyurique ; celle-ci indique la dégénérescence amyloïde des artérioles rénales. La polyurie, au début, est très marquée, dépassant dans les formes diffuses d'amylose 4 et 5 litres par 24 heures ; la quantité de l'albumine étant d'ailleurs très variable, mais en général abondante avec excès de globuline. La face et les téguments sont d'une pâleur de cire blanche, avec tendance à l'anasarque générale ; le cœur n'est pas hypertrophié ; le foie et la rate sont au contraire volumineux ; une diarrhée profuse coexiste habituellement, en rapport avec l'amylose des vaisseaux de l'intestin. Cet ensemble est caractéristique, et je ne comprends pas qu'on ait pu dire que la dégénérescence amyloïde ne peut jamais être que soupçonnée. Je dis, au contraire, que cet ensemble survenant chez un sujet atteint d'une affection tuberculeuse, pulmonaire ou osseuse, doit faire affirmer sans hésitation l'existence d'un gros rein blanc amyloïde. Et cela, quelle que soit l'étendue ou la profondeur des lésions pulmonaires révélées par l'auscultation. Dickinson et d'autres, en effet, ont voulu faire la dégénérescence amyloïde proportionnelle à la gravité de la suppuration originelle. Or, ceci n'est pas plus exact pour la tuberculose que pour la syphilis. J'ai observé et rapporté des cas de gros rein blanc amyloïde chez des sujets dont les lésions pulmonaires ne dépassaient pas ce qu'on appelle le deuxième stade de la phtisie et où il n'existait encore aucune excavation. Dans ces cas, la mort est due non à la tuberculose pulmonaire, mais aux lésions rénales mêmes, et les malades succombent aux accidents du mal de Bright avec urémie comateuse progressive.

Dans d'autres circonstances, toutefois, et c'est le cas le plus fréquent, les signes de la phtisie cavitaire précèdent les

symptômes albuminuriques. La polyurie est alors beaucoup moins marquée ; parfois même la quantité d'urine est au-dessous de la normale ; mais les urines sont toujours pâles et de faible densité, et l'albuminurie devient alors extrêmement abondante, atteignant 10 gr. d'albumine par litre et plus. Une albuminurie aussi abondante, survenant chez un tuberculeux cachectique, est par elle-même aussi caractéristique que l'albuminurie polyurique. Elle impose aussi le diagnostic du gros rein blanc amyloïde, et doit faire prévoir à courte échéance l'apparition de l'anasarque et d'accidents brightiques rapidement mortels.

VIII. — Albuminuries syphilitiques.

Il y a quelques années à peine, l'influence de la syphilis sur le rein, en dehors de la production de gommes rénales, affection rare, n'était admise qu'indirectement, par l'intermédiaire de la cachexie et de la dégénérescence amyloïde, auxquelles on rattachait l'albuminurie de la période tertiaire. Aujourd'hui, personne ne conteste que la toxine syphilitique, au même titre que la tuberculine ou les toxines des maladies aiguës, ne détermine, dès la période secondaire, des néphrites légères ou graves qui se comportent absolument comme les néphrites des fièvres, comme les néphrites de la scarlatine par exemple. J'ajouterai que, si l'on a surtout décrit les formes graves de cette albuminurie précoce, je suis convaincu que les formes légères, transitoires ou intermittentes, sont extrêmement fréquentes au moment de l'apparition de la roséole et des plaques muqueuses. Cette fréquence toutefois sera toujours fort difficile à préciser, en raison de l'action possible du mercure sur le rein ; non pas que j'admette l'opinion, émise jadis par Wells et Blackall et soutenue encore par Guntz, que la néphrite syphilitique précoce est due au traitement spécifique ; mais l'albuminurie mercurielle n'est pas contestable, et quand il s'agit de faibles quantités d'albumine décelées d'une manière passagère, il ne me paraît pas toujours aisé de préciser la part qui revient dans l'apparition de cette albuminurie au traitement et à la maladie.

La syphilis héréditaire même peut produire l'albuminurie. Cette albuminurie a été peu étudiée. Il serait cependant important de la bien connaître, car il n'est pas douteux que le pronostic dépende ici tout entier de la notion étiolo-

gique. Une observation de Bradley montre l'influence du traitement spécifique dans un cas d'albuminurie avec anasarque chez un enfant de 4 mois atteint de syphilis congénitale. D'autre part, les deux cas de Coupland, observés chez des enfants de 12 et 13 ans, les trois observations personnelles que j'ai rapportées de petit rein contracté chez des fillettes de 3, 5 et 14 ans, présentant simultanément à l'autopsie d'autres lésions viscérales hépatiques et spléniques attribuables à la syphilis héréditaire, attestent que l'hérédosyphilis peut déterminer à la longue et tardivement toutes les lésions du mal de Bright. Or, ces lésions ne se sont pas constituées d'emblée telles que l'autopsie les a révélées ; comme dans toute atrophie rénale elles ont été précédées d'un long travail d'inflammation lente. N'est-il pas vraisemblable que l'albuminurie existait déjà à ce moment, et n'est-il pas juste de penser que si, la nature syphilitique de cette albuminurie connue ou soupçonnée, le traitement spécifique avait été institué, l'évolution de la néphrite aurait été arrêtée avant d'aboutir à l'atrophie ou à des altérations irrémédiables ?

L'albuminurie syphilitique, si grave qu'elle soit, peut en effet guérir et guérir radicalement par le traitement mercuriel, c'est là le fait qui caractérise le pronostic de cette variété d'albuminurie. Mais comme pour toutes les lésions syphilitiques, le traitement est d'autant plus efficace qu'il est plus précoce et la lésion elle-même plus récente. Aussi, ce pronostic s'applique-t-il surtout aux néphrites de la période secondaire, à ce qu'on a appelé la syphilis rénale précoce, à ce que nous appelons la syphilis brightique précoce.

Dans ces cas, le tableau clinique est celui du mal de Bright aigu ou subaigu; l'albuminurie, remarquable par son extrême abondance qui atteint 15,20 gr. et plus par litre, s'accompagne d'une anasarque généralisée avec oligurie et phénomènes urémiques. Le seul élément pronostique favorable se tire de la notion étiologique, de l'existence d'un chancre ou de plaques muqueuses récentes, de la constatation de syphilides cutanées ou d'accidents secondaires concomitants. Encore, cet élément n'a-t-il pas une valeur absolue. Pour le reste, la situation est identique à celle de toute néphrite brightique aiguë, quelle qu'en soit la cause.

Si en effet la guérison paraît la règle, la syphilis brightique précoce peut aussi se terminer par la mort, soit que le traitement ait été institué trop tard, soit parce que les lésions

sont d'emblée trop étendues et trop profondes, soit parce que la syphilis par elle-même possède un caractère de malignité spéciale, soit en raison de complications ou de localisations morbides nouvelles. On constate alors à l'autopsie les mêmes lésions que celles de la néphrite brightique tuberculeuse, c'est-à-dire une néphrite diffuse avec un gros rein mou bigarré.

Quand la guérison survient, elle peut être parfaite et absolue. Du moins, dans un cas que nous avons relaté avec M. Lecorché, cette guérison qui remonte à 1887 ne s'est pas encore démentie aujourd'hui, au bout de 9 ans. M. Lancereaux a cité de même l'histoire d'un médecin atteint de cette forme de syphilis rénale précoce, qui, guéri de son albuminurie, a toujours eu depuis une bonne santé et chez lequel, 19 ans après, l'albuminurie n'avait plus reparu dans l'urine.

Mais dans la plupart des observations publiées, la guérison n'est que relative ; l'œdème et les accidents graves disparaissent ; le malade recouvre les apparences de la bonne santé ; mais l'albuminurie persiste.

Que devient cette albuminurie persistante ? Mauriac a rapporté l'observation d'un malade qui, guéri de sa néphrite aiguë, présentait encore de l'albuminurie dans les urines quatre ans et demi après. Cette albumine finit-elle par disparaître à la longue ? C'est possible. Persiste-t-elle au contraire, continue ou intermittente, d'une manière indéfinie, se rattachant ainsi insidieusement à l'albuminurie des périodes tertiaires ? C'est possible aussi, mais comment le démontrer ?

Ce qu'il faut retenir, c'est que l'albuminurie syphilitique précoce peut présenter les trois évolutions communes à toutes les albuminuries des maladies infectieuses aiguës ; elle peut tuer, elle peut guérir, elle peut persister pendant des années sous forme d'albuminurie latente compatible avec les apparences d'une santé générale parfaite. Il est probable que dans ces cas, elle peut se relier à l'albuminurie syphilitique tardive, indice de l'atrophie rénale avec dégénérescence amyloïde ; mais la preuve est difficile à faire.

Quant à cette albuminurie tardive, elle se présente sous l'aspect du mal de Bright avec petit rein ou gros rein blanc, ce qui prouve que l'évolution antérieure à la phase ultime qui amène la mort doit différer. La dégénérescence amyloïde

est toujours associée aux lésions rénales. Mais, contrairement à ce qu'on observe dans l'albuminurie amyloïde tuberculeuse, le gros rein blanc est assez rare ; c'est plutôt le petit rein blanc graisseux et amyloïde, ou l'atrophie asymétrique du rein (Wagner) qu'on constate à l'autopsie. Cette fréquence des lésions atrophiques est évidemment en rapport avec la lente évolution du processus rénal même. La dégénérescence amyloïde ne se surajoute à l'inflammation spécifique du rein que dans les dernières phases. J'ai rapporté dans la thèse de Negel, un cas de petit rein blanc amyloïde chez un homme dont le chancre datait de 17 ans. La dégénérescence amyloïde occupait non seulement les artérioles du rein, du foie et de la rate, mais encore celles du cœur hypertrophié. Au reste, quelle que soit l'apparence du rein, le pronostic de l'albuminurie syphilitique tardive est toujours le même ; c'est celui de l'albuminurie amyloïde et la terminaison est fatale dans un délai plus ou moins court.

IX. — Albuminuries minima.

Nous avons appelé albuminuries minima les albuminuries de médiocre abondance, dont le taux oscille autour de 0,50 p. 1.000, et qui, sous une forme continue ou intermittente, évoluent pendant des années d'une manière absolument latente ou du moins sans apporter grand trouble au fonctionnement normal de l'organisme. La constatation de ces albuminuries est le plus souvent l'effet du hasard ; parfois, c'est un état de faiblesse, d'anémie, de langueur, de neurasthénie qui porte à rechercher l'albumine. Mais leur fréquence apparaît très grande, quand on procède d'une façon systématique à l'examen des urines. L'albuminurie minima peut s'observer dans toutes les catégories étiologiques que nous venons de passer en revue ; les cas, plutôt rares, qui, malgré une interrogation minutieuse, ne sauraient être attribués a une cause précise, relèvent à notre avis pour la plupart de l'hérédité rénale.

Se basant sur différents caractères tirés de l'âge des sujets, des variations de l'albuminurie, de sa durée sans aggravation ou sans modification sérieuse de l'état général, on a voulu distraire certaines de ces albuminuries minima pour en constituer une espèce distincte sous le nom d'albuminurie fonctionnelle. Nous refusons d'admettre une albu-

minurie indépendante de toute lésion rénale, et cette opinion que nous étions à peu près seuls, M. Lecorché et moi, à soutenir en 1886, tend à rallier la plupart de ceux qui dans ces dernières années se sont occupés de cette question. L'albuminurie fonctionnelle compte encore des partisans, mais ceux-ci sont incapables de tracer une ligne de démarcation nette entre l'albuminurie qui dépend d'une lésion du rein et celle qui en serait indépendante.

Nous avons montré ce que valent les prétendues variations cycliques de l'albuminurie. Ces variations n'ont rien de cyclique au sens où l'entend Pavy ; le soi-disant cycle se réduit à ceci, c'est que l'albumine disparaît de l'urine pendant le repos au lit et reparaît dans l'urine du jour, sous l'influence soit de la station debout, soit d'une fatigue musculaire ou cérébrale, soit de la digestion. Ces variations sont celles que présente dans les mêmes conditions l'albuminurie de toute néphrite profonde, avec cette seule différence que l'albuminurie étant plus abondante ne disparaît pas complètement dans l'urine du matin. Elles ne sont pas propres à certaines albuminuries qu'elles spécialiseraient ; elles s'observent dans toutes les albuminuries minima, qu'elles soient juvéniles ou séniles, cardiaques, nerveuses, post-infectieuses, goutteuses, etc., pour peu qu'on suive avec quelque patience leur évolution journalière ; et quand ces variations ne s'imposent pas à l'attention, on peut les provoquer à volonté, en prolongeant le séjour au lit, en fatiguant le malade, en modifiant son alimentation. Qu'elles soient plus marquées chez certains sujets, qu'elles s'accusent plus facilement chez l'un sous l'influence de la fatigue musculaire, chez l'autre sous l'influence du travail cérébral, chez un troisième sous l'influence de la digestion, ceci ne tient pas à la présence ou à l'absence d'une lésion rénale, mais simplement aux modifications de vitesse et de pression du courant sanguin qui, étant, lui, sous la dépendance de l'élément nerveux, répond plus ou moins activement à ses sollicitations, suivant l'excitabilité de cet élément et y répond dans tel ou tel sens, suivant que le sujet est lui-même un anémique, un neurasthénique, un dyspeptique.

L'argument tiré de l'âge n'est pas plus solide ; car à l'albuminurie minima juvénile il faut tout de suite opposer l'albuminurie minima sénile ; celle-ci est liée à des lésions que personne n'a jamais songé à contester et cependant ces

lésions n'entraînent souvent pas d'autres conséquences générales que l'albuminurie des jeunes gens, et les vieillards qui en sont atteints succombent souvent à toute autre affection indépendante de leur albuminurie. La seule différence c'est qu'on ne peut guère prévoir dans la vieillesse la guérison d'une lésion chronique, tandis qu'on peut au moins l'espérer de la vitalité d'un organe jeune ou adulte.

Quant à la durée de l'albuminurie sans retentissement sérieux sur la santé générale, on ne peut véritablement en rien conclure contre l'existence d'une néphrite latente, quand on connaît la lenteur de l'évolution de certaines inflammations chroniques du rein. M. Lecorché a été consulté en 1874 ou 1875 par un médecin atteint d'une albuminurie dont le taux était à cette époque de 1 gramme environ pour 1000. Ce médecin, pendant 20 ans, a pu suffire, malgré la persistance de l'albumine, aux exigences de sa profession et d'une clientèle de campagne, et ce n'est qu'en 1895 que l'albuminurie a donné sa note brightique avec l'apparition de la dyspnée et de l'œdème qui ont obligé notre confrère à interrompre sa vie de fatigues. M. Marie, rapportant l'histoire d'une albuminurie cyclique posturale datant de 7 ans, s'étonne, si l'albuminurie est liée à une altération matérielle des reins, que cette lésion, au bout de ce laps de temps, n'ait amené aucune aggravation symptomatique, aucun trouble oculaire, aucun désordre cardiaque. Mais je pourrais lui citer le cas d'un malade, âgé de 50 ans, qui a été soigné en 1888 par M. Bucquoy pour une néphrite avec anasarque et albuminurie abondante atteignant jusqu'à 8 gr. par litre. Ce malade, infirmier dans les hôpitaux, a toujours trouvé depuis lors de l'albumine en grande quantité dans ses urines chaque fois qu'il les examinait ; il a continué aussi à présenter de temps à autre de l'œdème des jambes. Je l'ai vu il y a quelques mois à l'hôpital Tenon, où il était entré, avec un peu de gonflement des extrémités, que quelques jours de repos firent disparaître. Ses urines contenaient toujours 2 à 3 grammes d'albumine p. 1000, et il urinait de 2 à 3 litres par 24 heures. Aucun autre symptôme aggravant n'était venu cependant modifier depuis neuf ans cette albuminurie qui sûrement n'était pas fonctionnelle, et son état général était encore des plus satisfaisants. Et combien d'autres exemples analogues ne pourrait-on pas ajouter à celui-là !

Et si une lésion rénale capable de déterminer une albu-

minurie continue de 2 à 3 gr. p. 1000 avec œdème des jambes, peut être tolérée pendant 9 ans sans autre dommage pour l'organisme, comment s'étonner que les minimes lésions parcellaires que nous supposons être le substratum anatomique de l'albuminurie minima puissent persister pendant des années sans entraîner la moindre aggravation symptomatique ?

Comme nous l'avons dit ailleurs, il est véritablement assez singulier de voir les auteurs s'accorder pour décrire la néphrite atrophique comme une maladie de longue durée, évoluant avec une lenteur qui se compte par années sans donner lieu à aucun symptôme morbide capable d'éveiller l'attention, surprenant même le malade et le médecin par l'apparition inattendue d'une urémie convulsive ou comateuse, et quand ils se trouvent en présence de cette phase latente qu'ils dénoncent si bien dans leurs descriptions, ne pas vouloir la reconnaître, s'obstiner à en faire une affection distincte sans gravité dans l'avenir et la décrire à part comme une albuminurie fonctionnelle !

Il est bien évident que la lésion de quelques groupes glomérulaires laissant filtrer quelques centigrammes d'albumine ne saurait avoir les mêmes conséquences que la destruction atrophique de tout le rein. Il faut le temps nécessaire pour que l'annihilation fonctionnelle des glomérules, en se continuant progressivement, finisse par rétrécir la surface excrétante du filtre rénal au point d'amener l'augmentation de la tension artérielle et de nécessiter une compensation traduite par l'hypertrophie du cœur gauche et la polyurie. Il faut encore un certain temps pour que cette compensation devienne elle-même insuffisante et que les phénomènes d'urémie ou d'hydropisie apparaissent. Admettre la lésion rénale dans ces deux dernières phases et la nier dans la première, me paraît aussi peu rationnel que de nier la valeur diagnostique d'un souffle de lésion mitrale, tant que cette lésion n'a pas déterminé l'asystolie.

Ce qu'il importerait de connaître, ce sont des signes permettant de différencier ces albuminuries minima et de leur assigner une évolution plus ou moins probable. Nous avons essayé, M. Lecorché et moi, d'établir quelques catégories au point de vue pronostique et nous pouvons les maintenir sans vouloir cependant attribuer à ces divisions une valeur absolue.

Il en est une d'abord qui s'impose, c'est celle qui est fondée sur l'âge du sujet. Quelque opinion qu'on professe sur la pathogénie de ces albuminuries minima, la présence de quelques traces d'albumine dans l'urine ne saurait avoir la même importance dans la jeunesse que dans l'âge mûr ou la vieillesse. Tout symptôme morbide apparaissant passé 40 ou 45 ans acquiert par cela même une gravité pronostique qu'il ne comporte pas à un âge moins avancé. Ce qui est vrai pour l'asthme, la dyspepsie, l'anémie, etc., l'est aussi pour l'albuminurie.

L'albuminurie minima chez les jeunes gens constitue donc un premier groupe dont le pronostic immédiat est toujours bénin, qu'elle soit alimentaire, fonctionnelle, musculaire ou nerveuse. Elle n'implique des réserves que pour l'avenir, sauf dans certaines conditions étiologiques sur lesquelles nous ne reviendrons pas et qui font par elles-mêmes le pronostic chez les cardiaques, les tuberculeux au début, les saturnins. C'est à ce groupe que se rapportent les nombreuses dénominations employées par les auteurs, albuminuries des adolescents, de la croissance, cycliques, intermittentes, fonctionnelles, nerveuses, etc., toutes dénominations qui indiquent déjà le caractère de bénignité qu'on leur attribue d'un commun accord. Reste à préciser leur avenir. C'est ici que l'accord cesse au moins en apparence ; car, au fond, même les plus optimistes, tout en affirmant ces albuminuries fonctionnelles et sans gravité, se hâtent d'ajouter qu'il est impossible de les différencier de celles qui aboutissent à une maladie de Bright. Et Clément Dukes me paraît avoir résumé assez exactement la situation en concluant qu'un certain nombre de ces cas sont sans doute purement transitoires, que d'autres, tout en persistant des années, peuvent cependant guérir, mais que le reste, et le chiffre en est considérable, constitue simplement la première étape du mal de Bright.

C'est pour mieux préciser ces évolutions différentes que nous avons proposé les catégories suivantes :

Dans une première, *albuminuries minima post-infectieuses*, nous rangeons, les albuminuries minima qui sont une « sequelle », une suite des maladies microbiennes, fièvres éruptives, affections aiguës et infections de toute nature et de toute origine. Ces albuminuries se rencontrent à tout âge, de préférence pourtant dans la première moitié de la

vie, comme les maladies qui leur donnent naissance. C'est la catégorie dont le pronostic éloigné aussi bien qu'immédiat est le moins grave.

Dans la grande majorité des cas, l'albuminurie disparaît en même temps que le processus infectieux ou peu de temps après ; l'urine reprend ses caractères normaux et on peut admettre qu'il ne reste aucune trace dans le rein des lésions superficielles provoquées par l'affection aiguë.

Dans d'autres cas, l'albuminurie persiste pendant plusieurs mois et même plusieurs années ; après avoir été continue et assez abondante, elle devient minima et intermittente ; elle peut offrir les caractères de l'albuminurie alimentaire ou par fatigue musculaire ou nerveuse ; elles peut présenter des exacerbations de temps en temps, de petites poussées aiguës, une élévation passagère du taux de l'albumine. Dans ces conditions, on peut croire encore à la guérison définitive, mais on ne peut l'affirmer. Une observation prolongée est indispensable pour se prononcer sur l'avenir.

Je ne saurais admettre l'opinion de M. Bard qui veut que dans ces cas le processus rénal soit éteint et qui donne à ces albuminuries le nom d'albuminuries *cicatricielles*. Si la lésion est cicatrisée, il n'y a plus d'albumine. Tant que l'albumine passe dans l'urine, la lésion n'est pas guérie, il y a un trou au filtre, si je puis ainsi dire, et tant que des exacerbations passagères s'observent, non seulement la lésion n'est pas guérie, mais elle tend à progresser et le trou à s'agrandir. Toute exacerbation de ce genre peut être l'origine d'une extension brusque de néphrite aiguë diffuse et commande une surveillance plus rigoureuse du malade. Le pronostic même immédiat perd, dans ce cas, de sa bénégnité et doit être réservé.

Quand les poussées d'albuminurie plus abondante ne se produisent plus ou ne se produisent pas et que l'albuminurie reste seulement à l'état de traces intermittentes, on doit espérer sa disparition progressive. Si cette disparition survient au bout de quelques mois et persiste pendant un an au moins, nous croyons qu'on peut bannir toute crainte pour l'avenir. Mais si cette disparition ne s'observe que 1 an, 2 ans après la maladie originelle, ou bien si des traces d'albumine se décèlent encore dans l'urine au bout de 3, 4 ans, encore qu'il ne soit pas impossible qu'une évolution brigh-

tique complète ne se produise jamais, cette évolution est désormais à redouter, soit qu'une cause intercurrente vienne brusquement réveiller et aggraver la lésion latente, soit que lentement et insidieusement on voie se développer les conséquences de l'atrophie rénale, l'induration des artères et l'hypertrophie du ventricule gauche.

Le deuxième groupe est formé par l'albuminurie minima des uricémiques que nous avons appelée *pré-goutteuse*. Je ne reviendrai pas sur ses caractères et son évolution. Il se peut qu'elle guérisse complètement ; mais je crois que tôt ou tard, en général tardivement, elle aboutit au petit rein goutteux, après avoir été plus ou moins heureusement modifiée ou ralentie par un traitement et un régime convenables.

A une troisième catégorie appartiennent les cas d'albuminurie minima *héréditaire* ou *familiale*. En général l'albumine se constate par hasard ; elle apparaîtrait plus fréquente si on examinait systématiquement l'urine de tous les enfants nés de parents albuminuriques. Souvent c'est une affection aiguë qui en révèle l'existence ou qui marque le début de l'albuminurie. Celle-ci au lieu de disparaître au moment de la convalescence, persiste alors indéfiniment sous la forme continue ou intermittente avec petites exacerbations passagères. D'autre fois, ce sont des troubles dyspeptiques, un état d'anémie, de langueur générale qui engagent à faire l'examen des urines. Souvent aussi il y a combinaison des deux hérédités, goutteuse et albuminurique, chez le même sujet.

L'albuminurie minima héréditaire est à notre avis celle dont le pronostic éloigné comporte le plus de réserves. L'hérédité explique un grand nombre de cas de mal de Bright insidieux auxquels il est impossible, malgré l'investigation la plus minutieuse, de trouver aucune cause connue. Ces cas sont pour nous l'aboutissant d'albuminuries minima constatées dès la jeunesse et même dès l'enfance. Sans doute, dans cette catégorie comme dans les autres, les apparences de la bonne santé peuvent être conservées pendant une longue suite d'années. Mais l'albumine semble chez les héréditaires n'avoir aucune tendance à disparaître complètement et les exacerbations passagères à la suite des moindres causes pertubatrices sont la règle chez ces sujets. A tout moment donc, ils restent exposés à des poussées aggravantes qui peuvent devenir le point de départ d'une véritable néphrite avec œdème, ou au cours desquelles ils peuvent succomber à quelque complication pulmonaire ou cérébrale.

Si le pronostic de l'albuminurie minima est passible chez les jeunes gens de tant de réserves, à plus forte raison ces réserves s'imposent-elles dans l'âge mûr et la vieillesse. Il importe cependant encore ici de faire des distinctions. Pratiquement on ne risque pas grand chose, surtout chez un vieillard, à faire trop grave le pronostic de toute albuminurie, si minime qu'elle soit. Les chances de mort sont trop nombreuses à cet âge pour ne pas donner raison au médecin trop pessimiste, et si le sujet ne succombe pas à son albuminurie, quelque autre affection intercurrente viendra tôt ou tard justifier la gravité du pronostic porté. Mais scientifiquement la situation n'est pas aussi simple et la signification vraie de l'albuminurie minima sénile n'est pas la même dans tous les cas.

Quand l'albuminurie minima coexiste avec des urines abondantes, claires, peu denses, avec un pouls vibrant et des artères dures, un cœur hypertrophié, en un mot avec les signes évidents du petit rein contracté, il ne peut y avoir de doute. L'albuminurie peut être intermittente, manquer dans l'urine du réveil, ne se déceler qu'après les repas ou une fatigue musculaire ; elle peut faire défaut complètement d'une manière suivie pendant un temps plus ou moins long. Peu importe ; qu'il s'agisse de sujets plus ou moins âgés, les autres symptômes priment la situation et commandent le pronostic qui est celui de toute atrophie granuleuse réalisée.

Mais l'albuminurie minima sénile n'est pas nécessairement liée à une atrophie granuleuse des reins. L'atrophie lisse, sans hypertrophie du cœur gauche, avec athérome plus ou moins marqué des artères, est au moins aussi fréquente, comme le montre la statistique personnelle que nous avons citée dans la première partie de ce travail. Sur 56 vieillards morts avec de l'albumine dans les urines, l'atrophie lisse existait 19 fois, et l'atrophie granuleuse 18 fois. D'autre part, l'ensemble symptomatique suivant n'est pas rare : hypertrophie cardiaque sans lésion valvulaire, athérome généralisé, traces d'albumine dans l'urine qui est peu colorée et pauvre en urée et en principes solides. Ce sont bien les symptômes du rein contracté, et cependant l'autopsie montre des reins volumineux, rouges, lisses, d'apparence normale. Dans ces cas, l'artério-sclérose est seule en cause, le malade est, à proprement parler, un cardiaque, et l'albuminurie,

habituellement intermittente, n'a d'autre valeur que celle d'une albuminurie cardiaque ordinaire.

L'albuminurie sénile n'a donc pas par elle-même la signification grave qu'on serait tenté de lui attribuer. Dans nombre de cas, elle est l'analogue au point de vue rénal de l'emphysème sénile du poumon. Elle est l'indice de l'usure plus ou moins précoce de l'épithélium glomérulaire sous l'influence de l'âge, comme l'emphysème sénile est l'indice de la fatigue et de l'usure des fibres élastiques pulmonaires. Mais de même que les vieillards emphysémateux ne sont pas fatalement voués à une mort par les poumons, la mort chez les sujets atteints d'albuminurie sénile n'est pas nécessairement et directement imputable à la lésion rénale. Sur les 56 vieillards de notre statistique morts albuminuriques, aucun n'a succombé à des accidents d'ordre rénal proprement dit.

Sans doute, quand il y a hypertrophie cardiaque avec artério-sclérose, le pronostic se confond avec celui des albuminuries minima brightiques. Que le sujet meure par le cœur ou par le rein, la terminaison fatale n'en est pas moins menaçante dans un délai plus ou moins rapproché. Mais quand le cœur n'est pas manifestement hypertrophié, quand la quantité et la constitution des urines ne diffèrent pas de celles des urines séniles, l'albuminurie minima peut être tenue pour un symptôme à peu près négligeable et n'ayant guère plus de valeur propre que la dureté de la radiale ou un certain degré d'emphysème pulmonaire. Le pronostic immédiat est en effet absolument bénin, et quant au pronostic éloigné, nous n'avons pas à nous en préoccuper, les chances d'une affection intercurrente étant bien plus grandes à cet âge que celles d'une évolution ultérieure conduisant à une véritable maladie de Bright.

X. — ALBUMINURIES BRIGHTIQUES

J'en ai dit assez, je crois, pour être bref sur le pronostic des albuminuries brightiques. Je nomme ainsi les albuminuries liées à des lésions profondes et diffuses du rein et associées à l'œdème, à la dilatation avec ou sans hypertrophie du cœur et à l'urémie. Ces albuminuries sont toujours graves immédiatement, plus ou moins cependant suivant les cas, et je renvoie pour l'appréciation du degré de gravité à l'étude analytique des divers éléments du pronostic. C'est l'anurie

qui est le danger menaçant dans les albuminuries aiguës ; c'est la permanence de l'hydropisie et l'intoxication lente qui sont les signes à redouter dans les albuminuries chroniques. Ce qu'on peut exprimer en disant que tant qu'il est possible de relever et de maintenir la tension artérielle, le péril immédiat peut être conjuré.

Mais le danger présent écarté, quel pronostic porter pour l'avenir ? En d'autres termes, un albuminurique ayant présenté des accidents brightiques, peut-il guérir ? Et en deuxième lieu, combien de temps un tel albuminurique peut-il survivre à ses accidents brightiques ?

Pour ce qui est de la curabilité, il faut distinguer la guérison absolue et la guérison relative, ce que nous avons appelé la guérison *anatomique* et la guérison *fonctionnelle*.

La guérison *anatomique* suppose une modification telle des lésions rénales, soit par restitution *ad integrum*, soit par cicatrisation, qu'aucun retentissement ultérieur sur les autres organes et en particulier sur le système cardio-vasculaire, n'en résulte comme conséquence. Nous avons posé les conditions suivantes ; pour qu'une albuminurie brightique soit considérée comme définitivement guérie, il faut :

1° Que l'albuminurie disparaisse complètement ;

2° Que la polyurie critique ne persiste pas et que l'excrétion de l'eau redevienne normale ;

3° Que la proportion des principes constituants : urée, sels et matériaux organiques, remonte et reste au taux physiologique ;

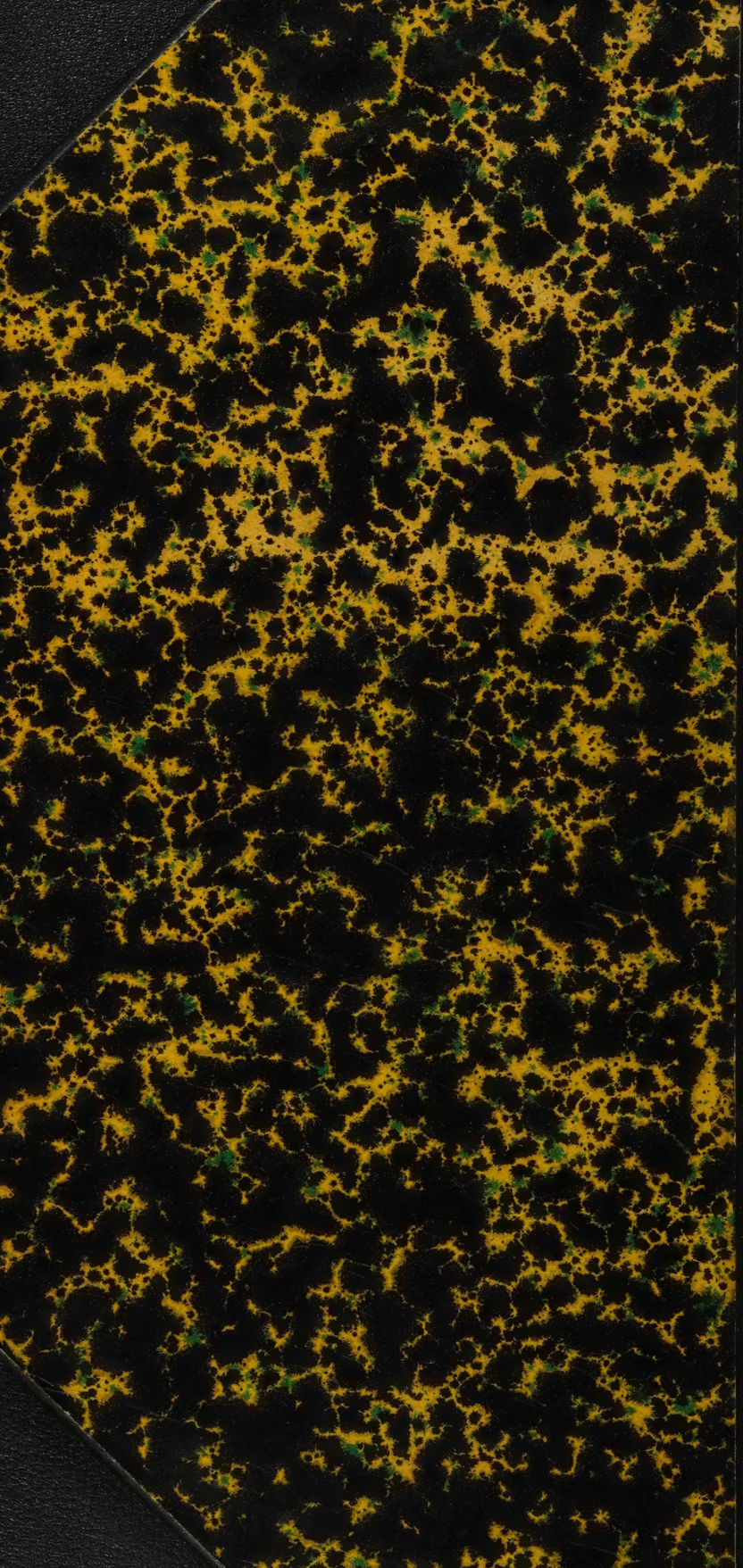
4° Que le cœur ne s'hypertrophie pas ;

5° Que ces conditions persistent pendant plusieurs années.

Une guérison ainsi caractérisée est possible pour les albuminuries brightiques aiguës ; nous en avons observé et cité plusieurs exemples à la suite de la scarlatine, de la pneumonie, de la syphilis. Mais la guérison absolue doit être tenue pour extrêmement rare. Et même, dans ces cas, on ne saurait bannir toute crainte pour l'avenir rénal du sujet. Nous avons rapporté l'observation d'un homme de 60 ans, qui avait eu, à 38 ans, une albuminurie avec anasarque, dont il avait, disait-il, failli mourir. Cette albuminurie, dont nous n'avons pu déterminer la cause, dura cinq ou six mois. Les accidents disparurent au bout de ce temps. Pendant 22 ans, cet homme assure avoir joui d'une santé parfaite.

Mais depuis un an, il remarque qu'il est obligé de se lever une ou deux fois la nuit pour uriner. Il entre à l'hôpital pour de l'œdème des jambes et de l'oppression datant de quelques semaines. Le cœur est très hypertrophié, sans souffle appréciable, le pouls est dur et vibrant ; les artères sinueuses et scléreuses ; les urines sont claires, pâles, assez abondantes, 2 litres environ par 24 heures, donnant un nuage d'albumine par la chaleur et l'acide nitrique. Le repos et la digitale firent disparaître l'œdème ; mais les urines restèrent albumineuses.

La règle est que la guérison soit seulement relative ou *fonctionnelle*. Les fonctions sécrétoires du rein se rétablissent ; mais l'albuminurie et les lésions sous-jacentes persistent. La quantité d'albumine tombe au-dessous d'un gramme par litre ; l'albuminurie prend les caractères de l'albuminurie minima ; la santé générale paraît normale. Mais la lésion est toujours là, évoluant sourdement, prête à se réveiller sous l'influence de toute nouvelle cause d'irritation rénale. Elle n'est pas guérie ; elle est compensée. La situation et le pronostic sont les mêmes que pour l'endocardite qui, l'attaque aiguë initiale guérie, laisse un souffle persistant, indice de l'altération chronique qui, après de longues années, aboutira à l'asystolie finale.

Pouvons-nous préciser la durée de cette guérison fonctionnelle, de cette période de compensation ou de tolérance ? Ceci dépend de l'exactitude de notre diagnostic. Quand il s'agit de cas typiques, classiques, où l'albuminurie chronique doit être presque sûrement rattachée à un petit rein contracté ou à un gros rein blanc, on peut se prononcer avec quelque certitude. Du jour où des accidents brightiques avérés apparaissent chez un sujet que l'ensemble des conditions diagnostiques autorise à croire atteint du petit rein rouge granuleux, on doit prévoir que la survie ne dépassera guère trois à quatre ans, et, le plus souvent, la mort est encore plus précoce. La survie sera d'autant plus courte que le cœur sera plus volumineux, l'anémie plus prononcée, l'urine plus pâle et plus pauvre en matériaux solides. Si le ventricule gauche n'est pas hypertrophié et, qu'en raison des conditions étiologiques, on diagnostique un gros rein blanc graisseux et amyloïde, la durée est encore plus brève ; la terminaison fatale ne saurait guère être retardée au-delà de cinq à six mois.

Mais dans les cas bien plus nombreux où il est impossible d'affirmer l'existence de l'une ou de l'autre de ces formes ultimes, aucune réponse précise ne peut être donnée. De même qu'il existe des lésions cardiaques remontant à l'enfance qui n'aboutissent à des accidents asystoliques qu'après 20, 30 ans et plus, il y a des albuminuries chroniques qui ne donnent une note symptomatique grave que dans la seconde moitié de la vie, après avoir évolué silencieusement pendant la plus grande partie de la première. Sans revenir sur les faits dont il a été question plus haut, où des intervalles de 20 et 22 ans ont été observés entre la première atteinte d'albuminurie brightique et le réveil d'accidents semblables, je rappellerai pour terminer le cas cité par Hawkins à la Société clinique de Londres, et qui montre bien qu'une sage réserve est la seule attitude qui soit de mise en fait de pronostic de l'albuminurie. Il s'agit d'un médecin albuminurique qui consulta Bright lui-même, en 1841, au sujet de l'affection dont il était atteint. Bright fut d'avis que le cas était d'une gravité extrême et que l'on ne pouvait guère espérer une survie de plus de deux ans. Or, ce médecin, chez lequel l'albumine ne disparut jamais de l'urine, mourut en 1892 d'une hémorragie cérébrale, à l'âge de 88 ans, quarante-trois ans après le pronostic fatal porté par Bright.